

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)



Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ВОПРОСЫ ПСИХОНЕВРОЛОГИИ
В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**Хроническая боль, коморбидная
психическим расстройствам**

**Когнитивные нарушения при рассеянном
склерозе**

**Психозы, которые не всегда следует лечить
антипсихотиками**

Изолированная невропатия блокового нерва

**Фокальная эпилепсия вследствие
внутричерепного кровоизлияния**

**Психокоррекция в лечении угрозы
невынашивания беременности**

**Депрессивные и тревожные расстройства
у пациентов пластического хирурга
и косметолога**

№8 том 5
2024



портал
CON-MED.RU



ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2024

19 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

РЕГИСТРАЦИЯ



<https://rnmot.org/congress2024-main>

Мероприятие подано на аккредитацию в
Координационный совет МЗ РФ по развитию
непрерывного медицинского образования (НМО)

Официальная электронная почта 19-го НКТ:
congress@rnmot.org

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №8

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ВОПРОСЫ ПСИХОНЕВРОЛОГИИ
В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Владимир Эрнстович Медведев,
канд. мед. наук, доц., ФНМО ОГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Научное производственно-практическое
издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 27.09.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ <i>Lecture</i>	MAIN TOPIC: MENTAL HEALTH <i>Lecture</i>
Нейропсихиатрия: психозы, которые не всегда следует лечить антипсихотиками Ю.П. Сиволап, А.А. Портнова 6	Neuropsychiatry: psychoses that should not always be treated with antipsychotics Y.P. Sivolap, A.A. Portnova 6
Оригинальная статья Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога В.Э. Медведев, В.И. Фролова, С.Е. Мартынов 12	Original Article Depressive and anxiety disorders in patients of plastic surgeons and aestheticians V.E. Medvedev, V.I. Frolova, S.E. Martynov 12
Оригинальная статья Когнитивный статус у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными органическими психическими расстройствами Р.А. Кардашян, А.А. Ефремов 20	Original Article Cognitive status in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age and complicated by secondary organic mental disorders R.A. Kardashyan, A.A. Efremov 20
Оригинальная статья Влияние различных факторов риска на формирование вторичных органических психических расстройств у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте Р.А. Кардашян, А.А. Ефремов 27	Original Article The influence of various risk factors on the formation of secondary organic mental disorders in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age R.A. Kardashyan, A.A. Efremov 27
Оригинальная статья Психотерапевтическая диагностика и психокоррекция как метод диагностики и лечения угрозы невынашивания беременности О.В. Михеева 33	Original Article Psychotherapeutic diagnosis and psychocorrection as a method for diagnosis and treatment of threatened miscarriage O.V. Mikheeva 33
Оригинальная статья Значение клинико-динамических параметров пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ на этапе медицинской реабилитации К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, А.В. Масыкин 42	Original Article The importance of clinical and dynamic parameters of patients with combined addiction on psychoactive substances at the stage of medical rehabilitation K.N. Poplevchenkov, T.V. Agibalova, O.Zh. Buzik, A.V. Masyakin 42
Обзор и клинический случай Диссоциативный мутизм, тетрапарез и роль невыявленной психотравмы. Случай Искандера Х. В.Д. Менделевич, М.К. Нестерина, Е.Г. Менделевич, Р.И. Давлетшина 48	Review and Clinical Case Dissociative mutism, tetraparesis and the role of unidentified psychotraum. The case of Iskander H. V.D. Mendelevich, M.K. Nesterina, E.G. Mendelevich, R.I. Davletshina 48
Обзор и клинический случай Применение Мексика в психиатрии и общей медицине: актуальность, перспективы, клинические примеры О.В. Котова, В.Э. Медведев, Е.С. Акарачкова, А.А. Беляев 56	Review and Clinical Case Use of Mexib in psychiatry and general medicine: relevance, prospects, case studies O.V. Kotova, V.E. Medvedev, E.S. Akarachkova, A.A. Belyaev 56
Обзор и клинический случай Хроническая боль, коморбидная психическим расстройствам: обзор литературы и клиническое наблюдение Д.С. Петелин, П.С. Исаева, М.В. Ксенофонтова, О.Ю. Сорокина, Б.А. Волель 62	Review and Clinical Case Chronic pain comorbid with mental disorders: literature review and clinical case D.S. Petelin, P.S. Isaeva, M.V. Ksenofontova, O.Yu. Sorokina, B.A. Volel 62
ГЛАВНАЯ ТЕМА: НЕВРОЛОГИЯ Обзор Анальгетический потенциал витаминов группы В О.А. Шавловская 72	MAIN TOPIC: NEUROLOGY Review Vitamins B analgesic potential O.A. Shavlovskaya 72
Обзор и клинический случай Боль у детей и подростков О.В. Котова, И.В. Бородулина 79	Review and Clinical Case Pain in children and adolescents O.V. Kotova, I.V. Borodulina 79
Клинический случай Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов в клинической практике Е.С. Ананьева, О.М. Воробьева, О.В. Брагина, О.Б. Ларичева 84	Clinical Case Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients in clinical practice E.S. Ananyeva, O.M. Vorobeva, O.V. Bragina, O.B. Laricheva 84
Клинический случай Клинический случай фокальной эпилепсии вследствие внутричерепного неврастматического кровоизлияния А.А. Серегина, А.Э. Хмелевский 91	Clinical Case Clinical case of focal epilepsy due to non-traumatic intracranial hemorrhage A.A. Seryogina, A.E. Khmelevsky 91
Обзор и клинический случай Изолированная невралгия блокового нерва: собственное наблюдение и современные представления А.Н. Белова, Г.Е. Шейко, В.Н. Григорьева, Е.А. Ключев, М.В. Растеряева 96	Review and Clinical Case Isolated trochlear nerve palsy: case report and modern considerations A.N. Belova, G.E. Sheiko, V.N. Grigoryeva, E.A. Kluiuev, M.V. Rasteryaeva 96
Оригинальная статья Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом О.В. Курушина, Р.С. Рохас 102	Original Article Prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis O.V. Kurushina, R.S. Rohas 102
КАРДИОЛОГИЯ Оригинальная статья Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом О.Л. Москаленко, Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов 107	CARDIOLOGY Original Article Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease with comorbid association with metabolic syndrome O.L. Moskalenko, R.A. Yaskевич, E.L. Davydov 107
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Самоконтроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа К.В. Овсянников, Е.А. Праскурничий 116	ENDOCRINOLOGY Review Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus K.V. Ovsyannikov, E.A. Praskurnichiy 116
ПЕДИАТРИЯ Обзор Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами А.В. Сидоров, Е.Г. Лилеева 125	PEDIATRICS Review Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts A.V. Sidorov, E.G. Lileeva 125

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталья Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна,
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS
(Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Bатырбеков,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress Under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch
of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat,
Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow,
Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)



Лекция

Нейропсихиатрия: психозы, которые не всегда следует лечить антипсихотиками

Ю.П. Сиволап✉, А.А. Портнова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉yura-sivolap@yandex.ru

Аннотация

Расстройства, проявляющиеся как неврологическими, так и психическими нарушениями, относятся к категории нейропсихиатрических болезней. В эту категорию входят болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, синдром Вернике–Корсакова, алкогольный делирий, кататония и анти-NMDA-рецепторный энцефалит. Этиология психотических состояний при нейропсихиатрических болезнях, вероятно, отличается от таковой при шизофрении и других психозах, что служит причиной как неэффективности, так и нежелательных явлений при использовании антипсихотиков в нейропсихиатрии. При отсутствии терапевтической альтернативы антипсихотики могут с осторожностью назначаться при нейродегенеративных состояниях, тогда как кататония представляет собой относительное, а анти-NMDA-рецепторный энцефалит – абсолютное противопоказание к их применению.

Ключевые слова: нейропсихиатрия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, синдром Вернике–Корсакова, алкогольный делирий, кататония, шизофрения, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, антипсихотики, клозапин, пимавансерин, бензодиазепины, лоразепам, электросудорожная терапия.

Для цитирования: Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Нейропсихиатрия: психозы, которые не всегда следует лечить антипсихотиками. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 6–11. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00453

Lecture

Neuropsychiatry: psychoses that should not always be treated with antipsychotics

Yury P. Sivolap✉, Anna A. Portnova

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉yura-sivolap@yandex.ru

Abstract

Disorders manifested by both neurological and mental disorders belong to the neuropsychiatric diseases. This category includes Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Wernicke–Korsakoff syndrome, delirium tremens, catatonia and anti-NMDA receptor encephalitis. The etiology of psychotic disorders in neuropsychiatric diseases probably differs from that in schizophrenia and other psychoses, which causes both inefficiency and adverse events when using antipsychotics in neuropsychiatry. In the absence of a therapeutic alternative, antipsychotics can be prescribed with caution for neurodegenerative disorders, whereas catatonia is a relative, and anti-NMDA receptor encephalitis is an absolute contraindication to their use.

Keywords: neuropsychiatry, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Wernicke–Korsakoff syndrome, delirium tremens, catatonia, schizophrenia, anti-NMDA receptor encephalitis, antipsychotics, clozapine, pimavanserin, benzodiazepines, lorazepam, electroconvulsive therapy.

For citation: Sivolap Y.P., Portnova A.A. Neuropsychiatry: psychoses that should not always be treated with antipsychotics. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 6–11. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00453

Некоторые расстройства, включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), синдром Вернике–Корсакова (СВК), алкогольный делирий и анти-NMDA-рецепторный энцефалит, проявляются как неврологическими, так и психическими нарушениями, что позволяет относить их к сфере нейропсихиатрии.

В последние десятилетия все чаще обсуждается вопрос о том, что кататонию, которая на протяжении долгого времени считалась психическим нарушением и традиционно связывалась с шизофренией, также следует рассматривать в качестве нейропсихиатрического синдрома.

Принципиально важным отличием психотических состояний, развивающихся в структуре нейропсихиатрических расстройств, от типичных психических нарушений – например, острого полиморфного психоза, шизофрении или шизоаффективного расстройства –

служит то, что в терапии этих состояний антипсихотики проявляют ограниченную эффективность, применяются только симптоматически либо вовсе противопоказаны, и данный вопрос составляет основной предмет настоящей публикации.

Болезнь Альцгеймера

Деменция альцгеймеровского типа нередко осложняется возбуждением и психотическими симптомами, в том числе бредом и галлюцинациями.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы как средства первой линии в лечении БА и мемантин далеко не всегда оказывают влияние на психотические симптомы; бензодиазепины плохо переносятся в пожилом возрасте, зачастую вызывают парадоксальное действие и опасные побочные эффекты (включая мышечную слабость и повышенный травматизм), и это ставит вопрос о необходимости применения антипсихотиков.

Антипсихотики, по мнению авторов настоящей статьи, представляют собой самый небезопасный класс фармакологических средств, применяемых в психиатрии, и переносимость этих препаратов, как и любых лекарств, снижается с возрастом. И даже в тех случаях, когда назначение антипсихотиков при БА определяется клиническими показаниями, закономерным является ожидание нежелательных эффектов данного вмешательства.

В оценке рисков антипсихотической терапии при деменции заслуживает внимания ряд исследований, проведенных с участием 70 718 пациентов с БА в одной из общин Финляндии.

В качестве основных антипсихотиков, назначаемых пациентам, рассматривались галоперидол, рисперидон и кветиапин.

Показано, что применение антипсихотиков повышает вероятность преждевременной смерти у пациентов с деменцией (скорректированный коэффициент риска 1,61, 95% доверительный интервал 1,53–1,70). Абсолютная разница в показателях смертности равна 4,58 (95% доверительный интервал 4,53–4,63) смертей на 100 человеко-лет. Отмечено, что полипрагмазия ассоциирована с большим риском летальности, чем монотерапия антипсихотиками. Вероятность преждевременных смертей наиболее высока при использовании галоперидола; кветиапин ассоциирован с меньшей летальностью, чем рисперидон.

Резюмируя приведенные данные, авторы обосновывают высокий порог для назначения антипсихотиков пациентам с БА, указывают на нежелательность полипрагмазии и длительной антипсихотической терапии и подчеркивают необходимость выбора препарата с учетом возможных рисков и ожидаемой пользы [1].

Эта же группа исследователей указывает на связь между антипсихотиками и вероятностью перелома шейки бедра у пациентов с БА (скорректированный коэффициент риска 1,54, 95% доверительный интервал 1,39–1,70). Отмечается примерно равный риск при назначении кветиапина и рисперидона, причем увеличение дозы последнего ассоциировано с возрастанием риска костного перелома [2].

Показано также, что антипсихотическая терапия ассоциирована с повышением риска инсульта у пациентов с БА (скорректированный коэффициент риска 1,73, 95% доверительный интервал 1,32–2,28), но с оговоркой, что в целом прямой связи между приемом антипсихотиков и риском инсульта выявлено не было. Безопасность кветиапина и рисперидона в данном исследовании оценивается как равная [3].

Наряду с ухудшением физического здоровья и увеличением смертности антипсихотики способны усиливать когнитивные нарушения как основное проявление деменции.

Наблюдение 509 пациентов с легкими и умеренными проявлениями БА с назначением антипсихотиков в каждом десятом случае (54 пациента, 10,6%) продемонстри-

ровало усугубление когнитивного дефицита, более выраженное у носителей аллели $\epsilon 4$ апополипротеина E [4].

Обобщая приведенные данные, мы считаем необходимым заключить, что антипсихотики представляют своего рода «необходимое зло» для пациентов с БА; уменьшение возбуждения и психотических симптомов, а также (что немаловажно) улучшение сна под влиянием этих препаратов сопровождаются повышенным риском преждевременных смертей и дополнительным ухудшением когнитивных функций. Последнее обстоятельство указывает на то, что применение антипсихотиков находится в противоречии с патогенетической терапией деменции, а именно ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином.

Все перечисленное определяет необходимость крайне осторожного и по возможности непродолжительного применения антипсихотиков у пациентов с БА с предпочтением наиболее безопасных препаратов II поколения и тщательным мониторингом побочных эффектов.

Болезнь Паркинсона

Подобно другим нейродегенеративным заболеваниям, БП может осложняться деменцией и психотическими симптомами.

Существенное затруднение в лечении психозов у пациентов с БП связано с тем, что наряду с уменьшением психотических симптомов антипсихотики способны усиливать основные проявления болезни, а именно двигательные нарушения. И первое, и второе происходит вследствие подавления нейротрансмиссии дофамина как основного фармакологического эффекта данного класса психотропных лекарственных средств.

Терапевтическая цель уменьшения психотических симптомов у пациентов с БП без усиления двигательных расстройств может достигаться двумя основными путями:

- 1) применением антипсихотиков с наименее выраженной способностью вызывать экстрапирамидные нарушения;
- 2) применением антипсихотиков, не влияющих на дофамин.

Единственным антипсихотическим препаратом, практически никогда не вызывающим экстрапирамидных расстройств и поэтому не требующим применения так называемых корректоров, обладающих холинергическими и/или дофаминергическими свойствами (тригексифенидила, биперидена и амантадина), является клозапин¹ – первый антипсихотик II поколения.

Несмотря на давность клинического применения (препарат синтезирован в 1958 г. и применяется в психиатрии с 1970-х годов), клозапин до сих пор превосходит любой другой антипсихотик (как препараты I поколения, так и самые новые представители данного фармакологического класса) в способности уменьшать суицидальность у пациентов с шизофренией и в лечении резистентных форм шизофрении².

¹ В Российской Федерации оригинальный клозапин отсутствует; наиболее часто используется генерик под названием Азалептин.

² Клозапин также превосходит все остальные антипсихотики в эффективности лечения резистентной депрессии и резистентной мании.

Наряду с высокой антипсихотической активностью клозапин характеризуется низкой переносимостью, что позволяет считать его самым мощным и в то же время самым опасным антипсихотиком; препарат отмечен Управлением контроля качества пищевых продуктов и лекарственных средств США пятью черными рамками предупреждения (black box warning) в связи со следующими побочными действиями:

- 1) миокардит;
- 2) судорожные состояния (дозозависимый эффект);
- 3) ортостатическая гипотензия с обмороком и возможной остановкой сердца;
- 4) повышение смертности пожилых пациентов с деменцией и сопутствующим психозом (относится ко всем антипсихотикам);
- 5) нейтропения (агранулоцитоз).

Несмотря на опасные побочные эффекты, клозапину нередко отдается предпочтение в лечении психозов у пациентов с БП, поскольку наряду с выраженными антипсихотическими свойствами клозапин обладает минимальной способностью усиливать паркинсонические симптомы.

Пимавансерин³ является единственным антипсихотиком, не оказывающим заметного влияния на дофаминовые рецепторы и нейротрансмиссию дофамина (антипсихотические эффекты пимавансерина определяются его связыванием с серотониновыми 5-HT_{2A} и, в меньшей степени, 5-HT_{2C}-рецепторами) и одобренным для лечения психозов у пациентов с БП⁴.

Систематический обзор и сетевой метаанализ 19 исследований эффективности, безопасности и приемлемости (acceptability) пимавансерина, кветиапина, оланзапина, клозапина, зипрасидона и рисперидона в лечении психоза у 1242 пациентов с БП показал значительное уменьшение психотических симптомов (включая галлюцинации и бред) под влиянием пимавансерина и клозапина в сравнении с плацебо.

Клозапин, пимавансерин и кветиапин не ухудшали двигательные функции (иными словами, не усиливали паркинсонические симптомы), но при этом кветиапин в значительной степени снижал когнитивные показатели.

Резюмируя полученные данные, авторы подчеркивают заметное уменьшение психотических проявлений под влиянием пимавансерина и клозапина без ухудшения психических функций и высказывают мнение о нежелательности назначения кветиапина пациентам с БП, психозом и заметным снижением когнитивных способностей [5].

К сходным выводам приходят авторы систематического обзора и сетевого метаанализа 16 исследований эффективности, безопасности и приемлемости клоза-

пина, мелперона⁵, оланзапина, пимавансерина, кветиапина, улотаронта⁶ в сравнении с плацебо в лечении психоза у 1252 пациентов с БП: по их данным, клозапин проявляет максимальную антипсихотическую эффективность при БП с незначительным влиянием на двигательные функции и удовлетворительной общей переносимостью; пимавансерин лишь немногим уступает клозапину в эффективности, тогда как кветиапин в уменьшении психотических симптомов демонстрирует значительное отставание от обоих; мелперон реже остальных антипсихотиков приводит к прекращению лечения в связи с побочными эффектами, а клозапин реже всех препаратов связан с прекращением лечения в связи с любыми факторами (что является довольно неожиданным наблюдением, если принять во внимание отмеченную выше неудовлетворительную переносимость клозапина).

Авторы рассматривают клозапин как наиболее подходящий антипсихотик для лечения психоза, связанного с БП, а пимавансерин – но не кветиапин – в качестве альтернативы пимавансерину [6].

По-видимому, в лечении пациентов с БП, осложненной психотическими симптомами, наряду с клозапином и пимавансеринном возможно применение и других антипсихотиков II поколения, в том числе подвергнутых оценке в двух представленных выше обзорах, но при этом едва ли возможно рассчитывать на удовлетворительное соотношение эффективности и переносимости, и главное – на отсутствие когнитивных нарушений и усиление собственно паркинсонических симптомов как основных побочных эффектов.

Синдром Вернике–Корсакова

Энцефалопатия Вернике, корсаковский психоз и объединяющий эти состояния СВК сравнительно редко представляют показания для применения антипсихотиков: основным проявлением этих расстройств служит когнитивный дефицит и, в отличие от алкогольного делирия (а также не рассматриваемых в данной статье алкогольных галлюцинозов), алкогольные энцефалопатии скорее проявляются апатией и обездвиженностью, чем возбуждением или психотическими симптомами.

Вместе с тем А. Palm и соавт. (2023 г.), проанализировавшие клинические наблюдения 1149 пациентов с СВК и 2432 пациентов с алкогольной деменцией, диагностированных с 1998 по 2015 г. на основе данных общенационального медицинского регистра Финляндии, сообщают, что 35,9% пациентов с СВК и 38,5% пациентов с алкогольной деменцией в течение года после того, как их расстройство было диагностировано, принимали один или большее количество антипсихотиков.

³ В РФ пимавансерин не зарегистрирован.

⁴ Исследуется также эффективность пимавансерина в лечении психозов при БА, в терапии шизофрении и большого депрессивного расстройства.

⁵ Не зарегистрированный в РФ антипсихотик II поколения на основе бутирофенона с пониженной способностью вызывать экстрапирамидные нарушения; данные об эффективности при психозе, связанном с БП, носят противоречивый характер.

⁶ Антипсихотик, находящийся в процессе контролируемых исследований в лечении шизофрении и психоза, связанного с БП; подобно пимавансерину, не связывается с дофаминовыми рецепторами; потенциальное антипсихотическое действие улотаронта объясняется влиянием на трис-аминовый рецептор 1-го типа (trace amine-associated receptor 1 – TAAR1) и серотониновый 5-HT_{1A}-рецептор.

Авторы приходят к весьма неожиданному выводу о том, что антипсихотики при двух данных формах алкогольной болезни мозга, в отличие от других видов деменции, ассоциированы не с увеличением, а со снижением риска преждевременных смертей, и высказывают предположение, что обнаруженная связь объясняется уменьшением потребления алкоголя под влиянием антипсихотиков и тем, что пациенты, принимающие антипсихотики, в целом, возможно, получают более качественное медицинское обслуживание [7].

Несмотря на приведенные данные финских исследователей, в целом назначение антипсихотиков пациентам с СВК должно производиться лишь при очевидной клинической необходимости, а снижение потребления алкоголя в случае алкогольного происхождения этого нейропсихиатрического заболевания может, по-видимому, достигаться с помощью более безопасных терапевтических вмешательств.

Алкогольный делирий

Алкогольный делирий (белая горячка, *delirium tremens*) является типичным, наряду с алкогольной эпилепсией, осложнением состояния отмены алкоголя.

«Золотым стандартом» в фармакологическом лечении⁷ состояния отмены алкоголя, а также предупреждения и терапии алкогольного делирия служат бензодиазепины, в том числе диазепам и хлордиазепоксид в качестве препаратов первой линии, а также лоразепам и оксазепам, обычно назначаемые пожилым и ослабленным пациентам и пациентам с тяжелыми проявлениями алкогольной болезни печени.

В качестве вспомогательных средств лечения алкогольного делирия рассматриваются пропופол, дексметометидин, фенбарбитал, галоперидол⁸ и карбамазепин [8].

Галоперидол (как и другие антипсихотики) используется при недостаточной эффективности бензодиазепинов⁹, при интенсивных галлюцинациях и выраженном возбуждении.

Необходимо учитывать, что галоперидол способен увеличивать интервал QT на электрокардиограмме и снижать порог судорожной готовности [8], что немало важно при отмене алкоголя, ассоциированной с повышенным риском пароксизмальных состояний.

По нашему мнению, несмотря на принадлежность к I поколению антипсихотиков с далеко не всегда удовлетворительной переносимостью, галоперидол представляется одним из оптимальных антипсихотиков в лечении как алкогольного делирия, так и других симптоматических психозов (в том числе психозов у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа). В то же время галоперидол (равно как другие антипсихотики) должен

применяться лишь в случае крайней необходимости, а именно в случаях резистентности алкогольного психоза к бензодиазепинам, с применением минимальных доз в пределах эффективного диапазона и ограничением продолжительности терапии.

Следует также принимать во внимание, что с точки зрения безопасности и рисков возможных осложнений галоперидол существенно уступает антипсихотикам II поколения.

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит

К числу нейропсихиатрических состояний, нередко создающих ложное впечатление о наличии шизофренического или острого полиморфного психоза и представляющих серьезные трудности для дифференциальной диагностики, относится анти-NMDA-рецепторный энцефалит – редкое аутоиммунное заболевание, проявляющееся не только неврологическими, но и психическими нарушениями.

Концепция рассматриваемого нейропсихиатрического заболевания принадлежит J. Dalmau (2019 г.), наблюдавшему картину острого энцефалита у пациентки 34 лет с антителами к NMDA-рецепторам и в дальнейшем с соавторами описавшему серию аналогичных клинических случаев.

Авторы выделяют следующие признаки анти-NMDA-рецепторного энцефалита:

- 1) заболевание развивается преимущественно у женщин молодого возраста (соотношение женщин и мужчин составляет 8:2, средний возраст 21 год, 37% наблюдений приходится на людей моложе 18 лет);
- 2) выявляются антитела к NMDA-рецепторам, что рассматривается в качестве как диагностического маркера, так и ключевого звена патогенеза болезни;
- 3) основными триггерами состояния являются опухоли (главным образом тератомы яичников) и энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса;
- 4) различные и весьма вариабельные нейропсихиатрические проявления включают психотические симптомы, когнитивный дефицит, изменения аффекта, пароксизмальные состояния, возбуждение, двигательные нарушения, прекому и кому [9].

Отмеченное многообразие психопатологических симптомов затрудняет, как уже указывалось выше, отграничение анти-NMDA-рецепторного энцефалита от первичного психотического расстройства.

Трудности разграничения анти-NMDA-рецепторного энцефалита и психозов усугубляются возможностью их одновременного существования у пациента; первый психотический эпизод и острая шизофрения относятся к факторам повышенного риска аутоиммунного энцефалита [10].

⁷ Дополнительные терапевтические вмешательства, в том числе коррекция водно-электролитного баланса и назначение тиамин, в данной статье не рассматриваются.

⁸ Как и антипсихотики II поколения, из которых чаще всего используются оланзапин и кветиапин.

⁹ В соответствии с зарубежными клиническими рекомендациями, при тяжелых проявлениях отмены алкоголя бензодиазепины применяются в высоких дозах: диазепам – до 120 мг/сут (а в ряде случаев – до 240 мг/сут), хлордиазепоксид – до 90 мг/сут; в российской клинической практике такая дозировка практически не используется.

У 80% пациентов улучшение состояния достигается с помощью иммунотерапии и, при необходимости, удаления опухоли, но даже после указанных вмешательств выздоровление происходит медленно [9].

Своевременное начало иммунной терапии способно привести к значительному улучшению состояния пациентов с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом и существенно улучшить исход болезни, тогда как антипсихотики, назначаемые в связи с ошибочным психиатрическим диагнозом, неэффективны и лишь усугубляют связанные с энцефалитом неврологические нарушения [11].

Кататония

В 1874 г. К. Kahlbaum на основании клинического наблюдения 21 пациента представил описание своеобразного психотического расстройства с преобладанием двигательных нарушений, названного им кататонией [12].

В 1898 г. Е. Краерлин объединил кататонию, гебефрению, описанную Е. Necker, и хронические параноидные психозы в единое заболевание – *dementia praecox* (раннее слабоумие), которое позже благодаря Е. Bleuler (1911 г.) получило название «шизофрения», используемое до сих пор.

На протяжении почти всего XX и начала XXI в. систематика шизофрении традиционно включала кататоническую форму, и лишь в Международной классификации болезней 11-го пересмотра кататония была выделена из шизофрении в самостоятельную рубрику, что, безусловно, отражает очевидную эволюцию представлений о ее природе и скорее нейропсихиатрической, чем чисто психиатрической, принадлежности.

Кататония встречается у 5–18% госпитализированных пациентов психиатрической клиники и 3,3% пациентов стационаров общего профиля, в том числе неврологических и нейропсихиатрических отделений [13].

Авторы двух, безусловно, заслуживающих внимания статей с идентичным началом заголовков (*Catatonia is not Schizophrenia – «Кататония – не шизофрения»*) приводят данные о том, что, с одной стороны, кататоническая шизофрения в чистом виде практически не встречается в клинической практике, с другой – что до 10% пациентов, госпитализированных по неотложным психиатрическим показаниям, демонстрируют кататонические симптомы, но лишь небольшая часть этих случаев приходится на шизофрению, а большинство составляют расстройства настроения, расстройство аутистического спектра, отмена психоактивных веществ и другие психические расстройства. Более того, отмечается, что кататония нередко служит проявлением болезней внутренних органов или нервной системы, а также гормональных нарушений, что позволяет рассматривать данный симптомокомплекс не столько в качестве диагностического признака шизофрении, сколько в качестве самостоятельного и достаточно неспецифичного нейропсихиатрического синдрома или своего рода нейротоксической реакции, осложняющей течение многих болезней и, по-видимому, маркирующей тяжесть их течения [14, 15].

Наконец, что представляется наиболее важным, принципиальным отличием кататонии от шизофрении является отсутствие положительной реакции на антипсихотики и, напротив, ухудшение состояния пациентов под влиянием этих лекарств.

Кататония ассоциирована с повышенным риском злокачественного нейролептического синдрома; кроме того, антипсихотики сами по себе способны вызывать кататонию, и сочетание истинной и лекарственной кататонии утяжеляет состояние и затрудняет дифференциальную диагностику [16–18].

Препаратами первой линии в лечении кататонии служат бензодиазепины, и в качестве «золотого стандарта» лечения рассматривается лоразепам; при резистентности к бензодиазепинам, отмечаемой примерно в 20% случаев, применяется электросудорожная терапия [19].

Наблюдения показывают, что своевременное назначение бензодиазепинов либо проведение электросудорожной терапии приводит к быстрой редукции кататонических проявлений [14, 15].

P. Rosebush и M. Mazurek (2010 г.) высказывают обоснованную точку зрения, что симптомы кататонии в структуре острого психотического расстройства требуют альтернативных по отношению к антипсихотикам, как неэффективным и небезопасным препаратам, вмешательств, и указывают на то, что понимание кататонии как нейропсихиатрического синдрома, а не разновидности шизофрении, позволяет осуществить выбор оптимальной терапевтической тактики и повысить выживаемость пациентов [17].

Антипсихотики, и в первую очередь клозапин и другие препараты II (но не I) поколения, назначаются наряду с отдельными антиконвульсантами и антагонистами глутаматных NMDA-рецепторов в качестве резервных лекарственных средств при неэффективности бензодиазепинов и невозможности проведения электросудорожной терапии [20].

Обобщая приведенные нами данные, считаем необходимым заключить, что психотические симптомы в структуре нейропсихиатрических болезней, в основе развития которых, по-видимому, в первую очередь лежат нейробиологические причины, отличные от этиологических факторов при шизофрении и других психозах, не предполагают применения антипсихотиков в качестве основных фармакологических средств.

Если в лечении БА, БП, СВК и алкогольного делирия допустимо взвешенное, избирательное и по возможности кратковременное назначение антипсихотиков при тщательном контроле возможных побочных эффектов, то кататония представляет собой относительное, а анти-NMDA-рецепторный энцефалит – абсолютное противопоказание к применению этих лекарственных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Koponen M, Taipale H, Lavikainen P et al. Risk of Mortality Associated with Antipsychotic Monotherapy and Polypharmacy among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;56(1):107-18. DOI: 10.3233/JAD-160671
- Koponen M, Taipale H, Lavikainen P et al. Antipsychotic Use and the Risk of Hip Fracture among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry* 2017;78(3):e257-e263. DOI: 10.4088/JCP.15m10458
- Koponen M, Rajamaki B, Lavikainen P et al. Antipsychotic Use and Risk of Stroke among Community-Dwelling People with Alzheimer's Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2022;23(6):1059-1065.e4. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.09.036
- Dyer AD, Murphy C, Lawlor B, Kennelly SP for The Nilvad Study Group. Long-term antipsychotic use and cognitive decline in community-dwelling older adults with mild-moderate Alzheimer disease: Data from NILVAD. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36(11):1708-21. DOI: 10.1002/gps.5591
- Yunusa I, Rashid N, Seyedin R et al. Comparative Efficacy, Safety, and Acceptability of Pimavanserin and Other Atypical Antipsychotics for Parkinson's Disease Psychosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2023;36(5):417-32. DOI: 10.1177/08919887231154933
- Srisurapanont M, Suradom C, Suttajit S et al. Second-generation antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: A systematic review and network meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2024;87:124-33. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2024.02.008
- Palm A, Talaslahti T, Vataja R et al. Antipsychotic Use and Mortality in Persons with Alcohol-Related Dementia or Wernicke-Korsakoff Syndrome: A Nationwide Register Study in Finland. *J Clin Med* 2023;12(13):4263. DOI: 10.3390/jcm12134263
- Kaye AD, Staser AN, Mccollins TS et al. Delirium Tremens: A Review of Clinical Studies. *Cureus* 2024;16(4):e57601. DOI: 10.7759/cureus.57601
- Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18(11):1045-57. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
- Lee KW, Khan AHKY, Ching SM et al. Prevalence and Factor Associated with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Among Patients with Medical Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol India* 2024;72(3):476-86. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_981_20
- Valente T, Gonçalves G, Duarte V, Jesus G. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, A Diagnosis not to Miss. *Eur J Case Rep Intern Med* 2023;10(8):003974. DOI: 10.12890/2023_003974
- Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1874.
- Hirjak D, Rogers JP, Wolf RC et al. Catatonia. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10(1):49. DOI: 10.1038/s41572-024-00534-w
- Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr Bull* 2010;36(2):314-20. DOI: 10.1093/schbul/sbp059
- Appiani FJ, Castro GS. Catatonia is not schizophrenia and it is treatable. *Schizophr Res* 2018;200:112-6. DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.030
- Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalen A et al. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. *Eur Psychiatry* 2005;20(5-6):422-9. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2005.03.012
- Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 2010;36(2):239-42. DOI: 10.1093/schbul/sbp141
- Hirjak D, Sartorius A, Kubera KM, Wolf RC. Antipsychotic-induced catatonia and neuroleptic malignant syndrome: the dark side of the moon. *Mol Psychiatry* 2021;26(11):6112-4. DOI: 10.1038/s41380-021-01158-2
- Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. Electroconvulsive therapy for patients with catatonia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;(16):2191-208. DOI: 10.2147/NDT.S231573
- Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Rev Gen Hosp Psychiatry* 2017;(48):1-19. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сиволап Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: yura-sivolap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4494-149X

Портнова Анна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ORCID: 0000-0001-5938-0202; Scopus ID: 6602193535; SPIN-код: 5899-0069

Поступила в редакцию: 06.08.2024

Поступила после рецензирования: 16.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yury P. Sivolap – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: yura-sivolap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4494-149X

Anna A. Portnova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: ORCID: 0000-0001-5938-0202; Scopus ID: 6602193535; SPIN code: 5899-0069

Received: 06.08.2024

Revised: 16.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога

В.Э. Медведев^{1,2}, В.И. Фролова¹, С.Е. Мартынов²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва, Россия

✉medvedev_ve@pfur.ru

Аннотация

Получены данные о соответствии 31,7% пациентов косметолога и пластического хирурга психометрическим критериям депрессивных и 36,7% – тревожных расстройств. У 63% пациентов регистрируются признаки повышенного персонального либо общественного внимания, а также социального страха. Результаты работы указывают на необходимость проведения комплексного диагностического обследования, лечебных и реабилитационных мероприятий с привлечением психиатра (психотерапевта) для данного контингента пациентов.

Ключевые слова: депрессия, тревога, пластическая хирургия.

Для цитирования: Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е. Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 12–18. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00454

Depressive and anxiety disorders in patients of plastic surgeons and aestheticians

Vladimir E. Medvedev^{1,2}, Veronica I. Frolova¹, Sergey E. Martynov²

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²International Institute of Psychosomatic Health, Moscow, Russia

✉medvedev_ve@pfur.ru

Abstract

The data have been acquired that 31.7% of patients of aestheticians and plastic surgeons meet the criteria of depressive disorders, while 36.7% meet the criteria of anxiety disorders. The signs of increased individual or public attention, as well as social fear are reported in 63% of patients. The study results suggest the need to conduct a comprehensive diagnostic examination, to apply treatment and rehabilitation measures involving psychiatrist (therapist) in this cohort of patients.

Keywords: depression, anxiety, plastic surgery.

For citation: Medvedev V.E., Frolova V.I., Martynov S.E. Depressive and anxiety disorders in patients of plastic surgeons and aestheticians. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00454

Распространенность клинически выраженных расстройств депрессивного спектра в популяции достигает 4–7% [1–3]. При этом, как указывается в литературе, тревожные и депрессивные состояния – наиболее частая форма психической патологии у пациентов, обращающихся за помощью в общемедицинские учреждения как амбулаторной, так и госпитальной сети [4–6]. По современным оценкам, доля депрессий у этого контингента составляет 10–33%, тревожных расстройств – 7–90% [1, 4, 7, 8].

Анализ соотношения депрессивных расстройств различного генеза с соматическими заболеваниями свидетельствует о зависимости частоты возникновения и выраженности депрессий и тревожных расстройств от тяжести и продолжительности соматического недуга. Так, при ишемической болезни сердца доля больных с депрессией составляет 7–39%, при онкологических заболеваниях – 25–33%, заболеваниях желудочно-кишечного тракта – 7–70%, при травматических повреждениях глаз – до 38,5%, тяжелой сочетанной травме – до 27% и т.д. [4].

Авторы, занимающиеся изучением психосоматических корреляций в общей медицине (одним из разделов которой является эстетическая хирургия и косметология), сообщают, что аффективные или тревожные расстройства отражаются на поведении пациента. Так, в ряде случаев такие состояния не только определяют обращение к врачу, но и осложняют течение пред- и постоперационного периодов (амплификация соматоформных, алгических, астенических, вегетативных симптомокомплексов, нарушения сна [9]), увеличивают длительность пребывания в стационаре, усиливают социальную изоляцию, способствуют развитию межличностных конфликтов, снижается уровень участия пациента в лечебном процессе и реабилитационных программах [10]. Кроме того, депрессивное состояние, являясь зачастую причиной недовольства собственной внешностью, снижает степень удовлетворенности пациента результатами пластической операции или косметологического лечения и может сопровождаться сутяжными реакциями с требованием материальных компенсаций [11–14]. По мнению многих авторов, хи-

рургическая коррекция внешности более чем в 80% случаев не способствует уменьшению недовольства собственной внешностью и редукции психопатологических расстройств [15–19]. Оперативное вмешательство, в свою очередь, может приводить к манифестации или обострению имеющегося у пациента психического заболевания как в пред-, так и в послеоперационном периоде [20–23].

Наличие у пациентов, обратившихся к врачу по поводу коррекции внешности, психопатологических расстройств (депрессии, социофобии и других тревожных расстройств и др.) сопряжено не только с формированием и персистированием мыслей о самоубийстве (78%), но и с суицидальными попытками (27,5%) [24–26]. По данным L. Fontenelle (2006 г.), у 7 (35%) из 20 пациентов пластического хирурга выявляются симптомы депрессии с суицидальными мыслями. В исследовании K. Phillips и соавт. (2005 г.) указывается, что среди 200 пациентов, обратившихся за хирургической коррекцией внешности и страдающих депрессией, у 70,5% регистрируются суицидальные мысли, а почти в 1/2 случаев выявляются суицидальные попытки в анамнезе.

Несмотря на интенсивное развитие в последние десятилетия в нашей стране эстетической медицины [27–30], в отечественной литературе до настоящего времени практически отсутствуют данные о частоте встречаемости депрессивных, тревожных и других психопатологических расстройств среди пациентов пластического хирурга или косметолога.

В этой связи представляется актуальным проведение исследований, направленных на выявление и изучение патохарактерологических и психопатологических расстройств среди пациентов, обращающихся к услугам эстетической медицины (косметология, пластическая и реконструктивная хирургия).

Материалы и методы

Цель настоящего исследования – установление частоты встречаемости симптомов наиболее распространенных форм психической патологии – тревожных и аффективных (депрессивных, гипоманиакальных) расстройств среди пациентов, обратившихся к пластическим хирургам и косметологам.

Основным методом исследования был избран психометрический. Использовались шкала Цунга для самооценки депрессии и тревоги (The Zung self-rating depression scale, 1965 [31]), опросник жизненного тонуса, активности и настроения (HCL-32-R1, Angst, 2003) для диагностики гипомании/мании, а также опросник «Устойчивых форм Я-внимания» (для оценки реакции «центрации» на собственной внешности и переоценки восприятия себя другими и социального страха) и шкала Холмса–Рея (для определения степени актуальной стрессовой нагрузки и сопротивляемости пациента различным стрессам).

В исследование включались все пациенты, обратившиеся в Международный институт психосоматического здоровья, имевшие в анамнезе обращение к пластиче-

ским хирургам и/или косметологам и согласившиеся заполнить опросники.

Для выявления недовольства собственной внешностью и эстетических запросов пациентам предлагалось указать в анкетах цель обращения к косметологу или пластическому хирургу: коррекция врожденных или возрастных дефектов лица, формы ушей, носа, груди, живота или иного участка тела.

В дальнейшем проводилось сравнение пациентов, прошедших обследование в институте и предпочитавших после консультации специалистов консервативный косметологический (устранение морщин с помощью препаратов, мезотерапия, йонооксигенотерапия, криомассаж и др.) метод коррекции внешности, с группой пациентов, выбравших более радикальное хирургическое вмешательство.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 13.0 (компания StatSoft, США). Межгрупповые статистические различия для количественных данных рассчитывались с помощью U-критерия Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных использовался тест Вилкоксона.

Результаты

В ходе исследования опросники и шкалы заполнили 281 пациент (45 мужчин, 232 женщины, 4 – не указали пол) в возрасте 18–70 лет.

Сравнение пациентов, обратившихся за хирургической (первая группа, $n=83$; 4 мужчины, 77 женщин, 2 – не указали пол) и косметологической (вторая группа, $n=198$; 41 мужчина, 153 женщины, 4 – не указали пол) коррекцией внешности позволило установить ряд общих для всех пациентов и специфических для каждой группы социодемографических и клинико-психопатологических характеристик больных.

В первой группе преобладают пациенты обоего пола в возрастном диапазоне 21–40 лет, во второй – в возрасте 31–60 лет (табл. 1). Средний возраст ($42,7 \pm 2,4$ года) пациентов косметологов оказался больше, чем среди госпитализированных в хирургическое отделение ($36,7 \pm 1,8$ года, $p < 0,006$).

Спектр эстетических запросов пациентов, прибегающих к косметологической и хирургической коррекции внешности, был сходен. Наиболее частые причины обращений к специалистам – недовольство возрастными изменениями лица (46,5% и 44,6% соответственно), формой носа (11,1% и 27,7%), а также груди (8,1% и 22,9%) и живота (по 9,6%); табл. 2. При этом женщины чаще, чем мужчины, прибегают к радикальной (хирургической) коррекции внешности (см. табл. 2).

При сопоставлении данных самоопросников для выявления тревоги и депрессии установлено, что пациенты косметолога достоверно чаще, чем пациенты хирурга, отмечают у себя симптомы тревоги (32,4% против 22,9%, $p < 0,001$; рис. 1) и депрессии (35,8% против 21,7%, $p = 0,005$; рис. 2).

Сравнение частоты встречаемости отдельных симптомов депрессии свидетельствует о сопоставимости кли-

Таблица 1. Половозрастные характеристики пациентов двух групп
Table 1. Age and gender characteristics of patients of two groups

	%	Средний возраст, лет	Возраст, лет (%)					
			до 20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70
Косметология*		42,7	4,5	18,7	22,7	22,7	20,2	9,1
Мужчины	20,7	39,7	7	22	24,4	26,8	12,2	7
Женщины	77,3	43,2	3,9	18,4	23	22,4	23	9,3
Хирургия**		36,7	12,1	22,9	31,3	10,8	16,9	3,6
Мужчины	4,8	35	0	50	25	0	25	0
Женщины	92,8	36,8	13	22,1	32,5	11,8	16,9	3,7

*2% не указали пол; **2,4% не указали пол.

Таблица 2. Эстетические запросы (недовольство собственной внешностью) пациентов косметологического и хирургического отделений
Table 2. Aesthetic needs (dissatisfaction with the own appearance) of patients of the aesthetic medicine and surgery departments.

	Возрастные изменения лица	Врожденный дефект лица	Ушные раковины	Живот	Нос	Грудь	Другое	Не ответили
Косметология, %	46,5	8,1	3,5	9,6	11,1	8,1	2	15,2
Мужчины, %	29,3	14,6	12,2	4,9	24,4	2,4	0	12,2
Женщины, %	52,3	5,2	1,3	11,1	7,8	9,8	2,6	16,3
Хирургия, %	44,6	15,7	2,4	9,6	27,7	22,9	2,4	2,4
Мужчины, %	0	0	0	25	75	0	0	0
Женщины, %	48,1	16,9	2,6	9,1	26	24,7	2,6	2,6

Рис. 1. Встречаемость симптомов тревоги (по данным самоопросника Цунга) у пациентов косметологического и хирургического отделений (%).

Fig. 1. Prevalence of anxiety symptoms (based on the Zung Self-Rating Scale data) among patients of the aesthetic medicine and surgery departments (%).

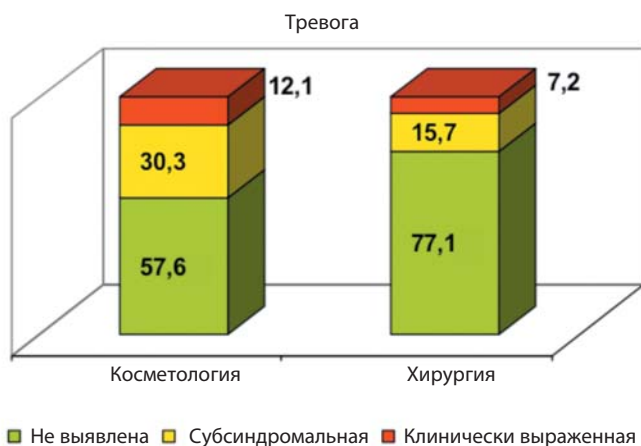
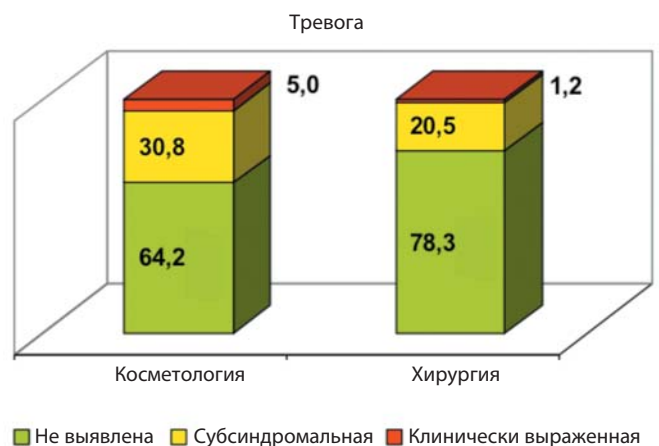


Рис. 2. Встречаемость симптомов депрессии (по данным самоопросника Цунга) у пациентов косметологического и хирургического отделений (%).

Fig. 2. Prevalence of depression symptoms (based on the Zung Self-Rating Scale data) among patients of the aesthetic medicine and surgery departments (%).



нических проявлений аффективных расстройств у пациентов двух групп (табл. 3).

Особо следует отметить, что среди всех пациентов, обратившихся к врачу с целью коррекции внешности, 25,7% констатировали у себя наличие мыслей о смерти.

В то же время достоверные отличия касаются большей частоты встречаемости у пациентов хирургического отделения таких симптомов, как дисфория ($p < 0,001$), снижение либидо ($p < 0,001$), а у пациентов косметолога – идей малоценности ($p < 0,001$) и суицидальных мыслей ($p < 0,001$).

Пациенты косметологического отделения реже характеризовались низким и сниженным уровнем стрес-

соустойчивости, чем пациенты хирургического стационара (рис. 3). При этом средние баллы низкой и сниженной стрессоустойчивости у них были выше, чем во второй группе ($480,5 \pm 17,1$ и $203,6 \pm 11,5$ против $363 \pm 11,9$ и $192,3 \pm 12,1$ соответственно), что косвенно свидетельствует о наличии у них более выраженной реактивной лабильности [32–34].

Пациенты обеих групп незначительно отличались по показателям субъективной значимости психоэмоциональных стрессов. В первой группе доминировали (в порядке убывания) «изменение привычного стиля поведения» > «семейные неурядицы или изменение семейного статуса» > «состояние собственного здоровья»

Таблица 3. Депрессивные симптомы у пациентов двух групп
Table 3. Symptoms of depression in patients of two groups

	Ангедония	Инсомния	Дисфория	Когнитивные нарушения	Идеи малоценности	Снижение либидо	Соматические симптомы	Суицидальные мысли
Косметология, %	26,3	39,9	32,3	31,8	21,2	19,7	45,5	17,2
Мужчины, %	26,8	46,3	31,7	26,8	14,6	14,6	46,3	22
Женщины, %	26,8	39,2	33,3	34	23,5	21,6	46,4	16,3
Хирургия, %	25,3	35,0	48,2	32,5	12	32,5	42,2	8,4
Мужчины, %	25	25	75	0	0	25	25	25
Женщины, %	26	36,4	48,1	35,1	13	33,8	44,2	7,8

Рис. 3. Показатели стрессоустойчивости по шкале Холмса-Рея у пациентов двух групп (%)

Fig. 3. Stress resistance in patients of two groups based on the Holmes–Rahe Stress Inventory (%).

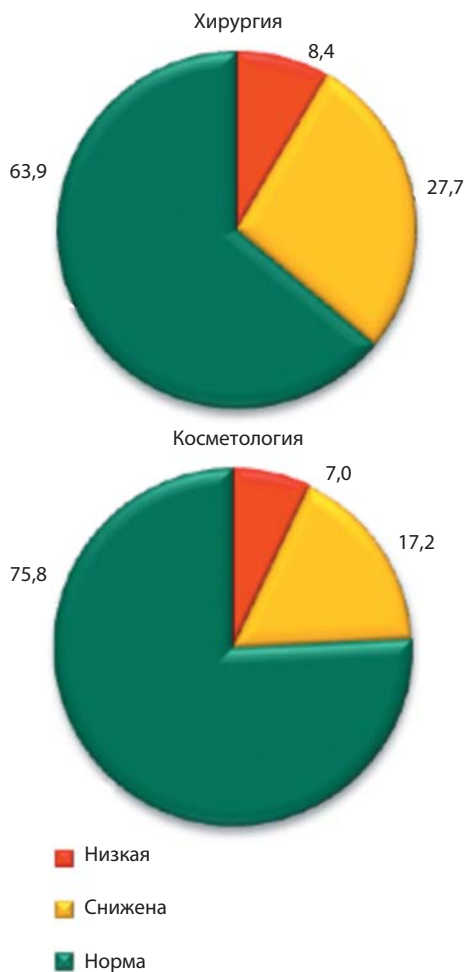
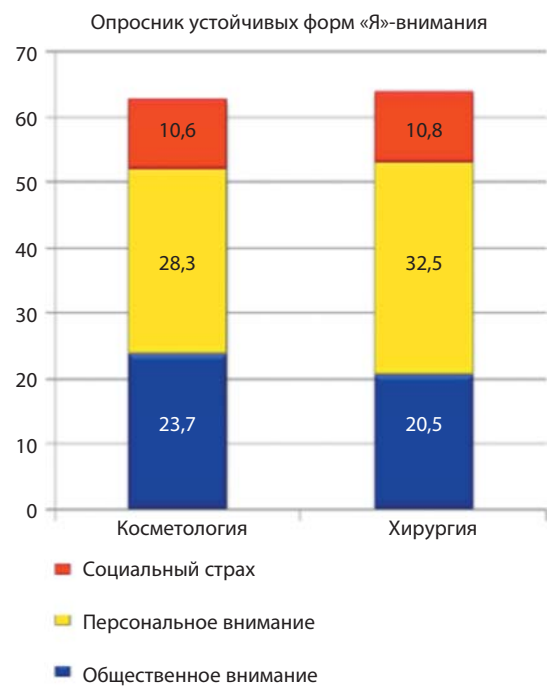


Рис. 4. Патопсихологические характеристики пациентов двух групп (%)

Fig. 4. Pathopsychological characteristics of patients of two groups (%).



> «служебные и карьерные события», менее значимыми являлись «решение финансовых проблем» > «взаимоотношения с друзьями» > «проблемы с законом». Во второй группе наиболее значимыми являлись «вынужденное изменение привычного стиля поведения» > «семейные неурядицы или изменение семейного статуса» > «служебные и карьерные события» > «состояние собственного здоровья», наименее – «решение финансовых проблем» > «проблемы с законом» > «взаимоотношения с друзьями».

Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах состояние собственного здоровья не являлось доминирующим стрессогенным фактором для пациентов. Более того, предстоящее оперативное вмешательство не воспринималось пациентами хирургического отделения как значимый стресс, что несколько отличается от сообщений других авторов [35–37]. Данное наблюдение соотносится с результатами других опросников, указывающих на преобладание среди пациентов хирургического отделения конституционально обусловленной эгодистонности (снижение телесной чувствительности).

При изучении патопсихологических характеристик пациентов обеих групп фиксируются близкие значения частоты встречаемости повышенного персонального и общественного внимания, социального страха (рис. 4).

Обсуждение

По мнению ряда исследователей, до 70% обращающихся за хирургической коррекцией внешности стра-

дают различными невротическими тревожными и аффективными расстройствами [35–37], еще у 4,8% больных наблюдаются психотические состояния [38, 39]. При этом большинство этих больных обращаются не к психиатрам, а к пластическим хирургам, дерматологам и косметологам [40, 41]: около 45% из них наблюдаются дерматологами, а 23% оперируются пластическими хирургами [41, 42].

Полученные в настоящем исследовании данные о соответствии 31,7% пациентов косметолога и пластического хирурга психометрическим критериям депрессивных и 36,7% – тревожных расстройств подтверждаются результатами исследований, выполненных на выборках пациентов общемедицинских стационаров и амбулаторий иного профиля. Более того, следует подчеркнуть, что, вопреки мнению ряда авторов [35, 43, 44], частота встречаемости тревожных и депрессивных состояний пациентов, обращающихся к врачам с целью коррекции внешности, не превышает показателей распространенности этих психопатологических расстройств в сравнении с другими областями медицины и в популяции в целом (для клинически очерченных форм депрессивных и тревожных расстройств).

Результаты психометрического психологического обследования пациентов позволяют составить предварительное представление о потенциальных факторах, определяющих недовольство собственной внешностью у пациентов в выборке. Так, выявленные у 63% пациентов признаки повышенного персонального внимания, традиционно приписываемые нарциссическому складу личности [45, 46], либо общественного внимания, характерные для истерической, тревожно-мнительной и ипохондрической личностей [46–48], а также социального страха, реализующегося на психопатологическом уровне социофобией [48, 49], рассматриваются в литературе как основные «мотивирующие факторы» обращения к пластическому хирургу и косметологу [50–52]. Однако 37% пациентов выборки не обнаруживают у себя ни одного из этих патопсихологических феноменов, что позволяет предположить наличие иных мотивационных механизмов обращения к врачу, требующих дальнейшего изучения.

При сравнении двух групп пациентов установлено, что избегают радикальных хирургических вмешательств и обращаются к косметологам пациенты более старшего возраста, характеризующиеся более высоким личностным уровнем стрессоустойчивости, эгосинтонности, но чаще отмечающие у себя актуальные симп-

томы тревоги и депрессии. К помощи пластических хирургов прибегают преимущественно пациенты женского пола с низкой стрессоустойчивостью и высокой частотой встречаемости эгидистонности, а также симптомов дисфории и суицидальных мыслей.

При этом необходимо обратить внимание на сопоставимость пациентов, обращающихся к косметологу и пластическому хирургу, по частоте встречаемости других психометрически обнаруживаемых психопатологических симптомов (ангедония, инсомния, когнитивные нарушения и соматические эквиваленты тревоги и депрессии).

Заключение

Ограничения данного исследования, связанные с использованием психометрического метода обследования пациентов, не позволяют оценить клинико-психопатологические, клинико-динамические (психогенно спровоцированные, аутохтонные; острые пред- или постоперационные, хронические) характеристики выявленных симптомокомплексов и их нозогенную природу (аффективные расстройства, шизофрения, расстройства личности и т.п.), что обуславливает продолжение дальнейшего изучения и анализа патохарактерологических и психопатологических расстройств в исследованной выборке с использованием клинико-психопатологического метода.

Другое ограничение настоящего исследования – отсутствие дифференцировки пациентов по наличию/отсутствию соматических и/или функциональных показаний к проведению хирургического вмешательства. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о существенных патохарактерологических и психопатологических отличиях этих категорий больных [29, 30, 39, 53, 54].

В то же время сообщение 1/3 пациентов пластического хирурга и косметолога о наличии у них симптомов депрессии (ангедония, идеи малоценности, дисфорический аффект, циркадный ритм, снижение витальных функций, суицидальные мысли), тревоги (психической, соматизированной) и гипомании определяет необходимость проведения комплексного диагностического обследования, лечебных и реабилитационных мероприятий с привлечением психиатра (психотерапевта) для данного контингента пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Андрищенко А.В., Романов Д.В. Клинико-эпидемиологические аспекты проблемы пограничных психических и психосоматических расстройств общей медицине (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010;(2):23-42. Andryushchenko A.V., Romanov D.V. Clinical and epidemiological aspects of the problem of borderline mental and psychosomatic disorders in general medicine (literature review). *Mental disorders in general medicine*. 2010;(2):23-42 (in Russian).
2. Медведев В.Э., Виссарионов В.А., Мартынов С.Е. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(6):4-8. Medvedev V.E., Vissarionov V.A., Martynov S.E. Pathocharacterological and pathopsychological disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist (results of a psychometric study). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2011;(6):4-8 (in Russian).

3. Медведев В.Э., Фролова В.И., Авдошенко К.Е. и др. Патохарактерологические и психопатологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;(3):60-4.
Medvedev V.E., Frolova V.I., Avdoshenko K.E. et al. Pathocharacterological and psychopathological disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2012;(3):60-4 (in Russian).
4. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.
Smulevich A.B. Depressions in somatic and mental illnesses. Moscow, 2003 (in Russian).
5. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. *Психическое здоровье*. 2012;5(72):40-5.
Medvedev V.E., Barsegyan T.V., Drobyshev A.V. Therapy of depressive and anxiety disorders in patients seeking surgical correction of appearance. *Mental health*. 2012;5(72):40-5 (in Russian).
6. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных расстройств у пациентов реконструктивного и пластического хирурга. *Пластическая хирургия и косметология*. 2012;(3):401-7.
Medvedev V.E., Barsegyan T.V., Drobyshev A.V. Therapy of depressive disorders in patients of reconstructive and plastic surgeon. *Plastic surgery and cosmetology*. 2012;(3):401-7 (in Russian).
7. Ruskin PE. Geropsychiatric consultation in a university hospital: a report on 67 referrals. *Am J Psychiatry* 1985;142(3):333-6.
8. Sartorius N, Ustun TB. Mixed anxiety and depressive disorder. *Psychopathology* 1995;28(Suppl.1):21-5.
9. Самушия М.А. Патологические реакции и развития личности в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования. Дис. ... канд. мед. наук. 2006.
Samushiya M.A. Pathological reactions and personality development in the pre- and postoperative periods of coronary artery bypass grafting. Dis. ... Cand. Sci. (Med). 2006 (in Russian).
10. Медведев В.Э. Депрессия в общемедицинской практике. *Вопросы врачебной практики*. 2009;(1):46-9.
Medvedev V.E. Depression in General Medical Practice. *Issues of Medical Practice*. 2009;(1):46-9 (in Russian).
11. Баранская Л.Т. Факторы риска расстройств личностной адаптации у пациентов эстетической хирургии. Екатеринбург, 2009.
Baranskaya L.T. Risk factors for personality adaptation disorders in patients undergoing aesthetic surgery. Ekaterinburg, 2009 (in Russian).
12. Veale D, De Haro L, Lambrou C. Cosmetic rhinoplasty in body dysmorphic disorder. *Br J Plast Surg* 2003;56(6):546-51.
13. Medvedev V, Frolova V, Martinov S, Vissarionov V. Mental Disorders and Personality Traits in Plastic Surgeons' and Cosmetologists' Patients. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2013;82(Suppl.1):65.
14. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Фролова В.И. и др. Патохарактерологические и психопатологические расстройства у пациентов с острой посттравматической деформацией лица (аспекты клиники и терапии). *Психическое здоровье*. 2013;7:31-41.
Medvedev V.E., Barsegyan T.V., Frolova V.I. et al. Pathocharacterological and psychopathological disorders in patients with acute post-traumatic facial deformation (clinical and therapeutic aspects). *Mental health*. 2013;7:31-41 (in Russian).
15. Гольдштейн Я.Н., Ганушкевич М.Н. Значение пластических операций лица для психической и социальной реабилитации. *Act Chir Plastic*. 1980;(3):121-4.
Goldstein Ya.N., Ganushkevich M.N. The importance of plastic surgery of the face for mental and social rehabilitation. *Act Chir Plastic*. 1980;(3):121-4 (in Russian).
16. Crerand CE, Franklin ME, Sarwer DB. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(7):167-80.
17. Dufresne RG, Phillips KA, Vittorio CC, Wilkel CS. A screening questionnaire for body dysmorphic disorder in a cosmetic dermatologic surgery practice. *Dermatol Surg* 2001;27(5):457-62.
18. Fontenelle LF, Telles LL, Nazar BP et al. A sociodemographic, phenomenological, and long-term follow-up study of patients with body dysmorphic disorder in Brazil. *Int J Psychiatry Med* 2006;36(2):243-59.
19. Phillips KA, Coles ME, Menard W et al. Suicidal ideation and suicide attempts in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):717-25.
20. Марилова Т.Ю., Малигин Е.Н. Роль пластических операций на молочной железе в восстановлении социально-психологического статуса больных. В кн.: Актуальные вопросы пластической хирургии молочной железы. М., 1990; с.6-7.
Marilova T.Yu., Malygin E.N. The role of plastic surgery on the mammary gland in the restoration of the socio-psychological status of patients. In: Current issues of plastic surgery of the mammary gland. Moscow, 1990; pp.6-7 (in Russian).
21. Медведев В.Э., Фролова В.И., Барсегян Т.В. Терапия непсихотических психических расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. *Российская стоматология*. 2013;4:15-25.
Medvedev V.E., Frolova V.I., Barsegyan T.V. Therapy of non-psychotic mental disorders in patients seeking surgical correction of appearance. *Russian Dentistry*. 2013;4:15-25 (in Russian).
22. Медведев В.Э., Дробышев А.Ю., Фролова В.И., Мартынов С.Е. Психопатологические и патохарактерологические расстройства у пациентов с травмами челюстно-лицевой области (аспекты клиники и терапии). *Российская стоматология*. 2015;8(4):44-51.
Medvedev V.E., Drobyshev A.Yu., Frolova V.I., Martynov S.E. Psychopathological and pathocharacterological disorders in patients with maxillofacial injuries (clinical and therapeutic aspects). *Russian Dentistry*. 2015;8(4):44-51 (in Russian).
23. Fofanova Y, Medvedev V, Frolova V, Drobishev A. Psychometric Evaluation of Psychopathologic Disorders in Patients with Atypical Facial Pain. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2015;84(Suppl.1):1-82.
24. Rohrich RJ. The who, what, when and why of cosmetic surgery: do our patients need a preoperative psychiatric evaluation? *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1605-7.
25. Медведев В.Э. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2016;1:49-55.
Medvedev V.E. Dysmorphic disorder: clinical and nosological heterogeneity. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics*. 2016;1:49-55 (in Russian).
26. Medvedev V, Frolova V, Fofanova Y, Drobishev A. Psychiatric Disorders in Patients With Atypical Facial Pain. *European Psychiatry* 2016;(33):625.
27. Аржанцев П.З., Виссарионов В.А., Давыдов Б.Н. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотнокова. М.: Медицина, 1997.
Arzhantsev P.Z., Vissarionov V.A., Davydov B.N. Reconstructive surgery of soft tissues of the maxillofacial region. Manual for doctors. Edited by A.I. Nerobeev, N.A. Plotnikov. Moscow: Medicine, 1997 (in Russian).
28. Виссарионов В.А., Виссарионова И.В. Медицинские технологии и стандарты в косметологии – мнение специалистов. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2010;(2).
Vissarionov V.A., Vissarionova I.V. Medical technologies and standards in cosmetology – opinion of specialists. *System integration in health-care*. 2010;(2) (in Russian).
29. Медведев В.Э., Виссарионов В.А., Фролова В.И., Славянская Т.А. Психопатологические аспекты недовольства внешностью в эстетической медицине. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2016;(1):31-9.
Medvedev V.E., Vissarionov V.A., Frolova V.I., Slavyanskaya T.A. Psychopathological aspects of dissatisfaction with appearance in aesthetic medicine. *Bulletin of Postgraduate Medical Education*. 2016;(1):31-9 (in Russian).
30. Медведев В.Э. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;6(18):49-54.
Medvedev V.E. Mental disorders with unfounded dissatisfaction with their own appearance in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016;6(18):49-54 (in Russian).
31. Zung WWK, Durham NC. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;(12): 63-70.
32. Kleist K. Die Influenzapsychosen und die Anlage zu Infektionpsychosen. Berlin, 1920.
33. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. и др. Психические расстройства у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: распространенность, нозологическая квалификация и терапия. *Российская стоматология*. 2016;9(4):3-9.

- Fofanova Yu.S., Medvedev V.E., Frolova V.I., et al. Mental disorders in patients with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome: prevalence, nosological qualification and therapy. *Russian Dentistry*. 2016;9(4):3-9 (in Russian).
34. Medvedev VE, Frolova VI, Vissarionov VA. Psychopathological aspects of appearance dissatisfaction in aesthetic medicine. *European Psychiatry* 2017;(41):316.
 35. Хеден П. Энциклопедия пластической хирургии. 2001. Heden P. Encyclopedia of Plastic Surgery. 2001 (in Russian).
 36. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49-56. Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., et al. Depression with eating disorders: clinical features and therapy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(4):49-56 (in Russian).
 37. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;(3):44-55. Fofanova Yu.S., Medvedev V.E., Frolova V.I. Psychopharmacotherapy and psychotherapy of pathological bodily sensations in the maxillofacial region. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2021;(3):44-55 (in Russian).
 38. Ishigooka J, Iwao M, Suzuki M et al. Demographic features of patients seeking cosmetic surgery. *Psychiat Clin Neurosci* 1998;52(3):283-7.
 39. Медведев В.Э. Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;(2):29-36. Medvedev V.E. Dysmorphic disorder: heterogeneous risk factors and clinical and dynamic characteristics. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2021;(2):29-36 (in Russian).
 40. Vindgni V et al. The importance of recognizing body dismorphic disorder in cosmetic surgery patients: do our patients need a preoperative psychiatric evaluation? *Eur J Plast Surg* 2002;(25):305-8.
 41. Васильев А.Ю., Дробышев А.Ю., Дробышева Н.С. и др. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. Глава в монографии. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. Под ред. А.Ю. Дробышева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. Vasiliev A.Yu., Drobyshev A.Yu., Drobysheva N.S. et al. Modern view on the clinic, diagnostics and treatment of patients with diseases of the temporomandibular joint. Chapter in the monograph. Diseases of the temporomandibular joint. Ed. by A.Yu. Drobyshev. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).
 42. Phillips KA, Dufresne RG. Body dysmorphic disorder. A guide for dermatologists and cosmetic surgeons. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):235-43.
 43. Honingman RJ, Phillips KA, Castle DJ. Review of psychosocial outcomes for patients seeking cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2004;4:1229-37.
 44. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):84-90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 Medvedev V.E. Therapy of mental disorders of the generative cycle in women. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(2):84-90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 (in Russian).
 45. Шостакович Б.В. Клинические варианты расстройств личности. Руководство по пограничной психиатрии. М., 2000. Shostakovich B.V. Clinical variants of personality disorders. Manual of borderline psychiatry. Moscow, 2000 (in Russian).
 46. Ferraro GA, Rossano F, Andrea F. Self-perception and self-esteem of patients seeking cosmetic surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2005;3:184-9.
 47. Biraben-Gotzamanis L, Aouizerate B, Martin-Guehl C et al. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery: assessment of 24 subjects with a minimal defect in appearance 5 years after their request for cosmetic surgery. *Presse Med* 2009;38(7-8):1062-7.
 48. Vargel S, Ulusahin A. Psychopathology and body image in cosmetic surgery patients. *Aesthetic Plast Surg* 2001;(25):474-8.
 49. Hussain R, Schofield M, Loxton D. Cosmetic surgery history and health service in midlife. *Womens Health Australia* 2002;(12):576-9.
 50. Гельфанд В.Б., Пиковский Ю.Б. Психологические исследования личности в плане реконструктивно-восстановительной хирургии молочной железы. В кн.: Пластическая хирургия молочной железы. М.: Медицина, 1987; с. 110-24. Gelfand V.B., Pikovskiy Yu.B. Psychological studies of personality in terms of reconstructive surgery of the mammary gland. In: Plastic surgery of the mammary gland. Moscow: Medicine, 1987; pp. 110-24 (in Russian).
 51. Медведев В.Э. Психические расстройства у пациентов пластического хирурга. *Вопросы челюстно-лицевой, пластической хирургии, имплантологии и клинической стоматологии*. 2010;(5-6):11-8. Medvedev V.E. Mental disorders in patients of a plastic surgeon. *Issues of maxillofacial, plastic surgery, implantology and clinical dentistry*. 2010;(5-6):11-8 (in Russian).
 52. Anderson RC. Body dysmorphic disorder: recognition and treatment. *Plast Surg Nurs* 2003;23(3):125-8.
 53. Михайлова В.В. Особенности реабилитации больных с приобретенными и врожденными деформациями челюстно-лицевой области в до- и послеоперационном периодах хирургического лечения (клинический, психотерапевтический, психофармакологический аспекты). Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. Mikhailova V.V. Features of rehabilitation of patients with acquired and congenital deformations of the maxillofacial region in the pre- and postoperative periods of surgical treatment (clinical, psychotherapeutic, psychopharmacological aspects). Diss. ... Cand. of Medicine. Moscow, 1998 (in Russian).
 54. Rashid A, Brennen MD. Psychiatric assessment of patients with self-inflicted lacerations to the wrist and forearm admitted to a nonpsychiatric ward: the experience of a regional plastic surgery unit. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(3):266-71.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: medvedev_ve@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-8653-596X

Фролова Вероника Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
ORCID: 0000-0003-2261-3812

Мартынов Сергей Егорович – ООО «Международный институт психосоматического здоровья». ORCID: 0000-0001-6790-8900

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 08.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir E. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
E-mail: medvedev_ve@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-8653-596X

Veronica I. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2261-3812

Sergey E. Martynov – International Institute of Psychosomatic Health. ORCID: 0000-0001-6790-8900

Received: 05.08.2024

Revised: 08.08.2024

Accepted: 22.08.2024



STRESS UNDER CONTROL

**«МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ И ЭФФЕКТИВНОМУ
КОНТРОЛЮ СТРЕССА И СВЯЗАННЫХ С НИМ РАССТРОЙСТВ»**

STRESS

I Междисциплинарный Всероссийский Съезд «СТРЕСС В БОЛЬШОМ ГОРОДЕ»

5 октября 2024 года

г. Москва, 1-я Тверская-Ямская улица, 34, «Сафмар Тверская Москва»
(бывший Марриотт Тверская)

Принять участие можно очно или онлайн

Информация о мероприятии:

stressundercontrol.ru



ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО УЧЕБНОМУ МЕРОПРИЯТИЮ ПРЕДОСТАВЛЕНА
В КОМИССИЮ ПО ОЦЕНКЕ УЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ И
МАТЕРИАЛОВ НМО



Когнитивный статус у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными органическими психическими расстройствами

Р.А. Кардашян^{✉1}, А.А. Ефремов²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

✉ rakar_26@mail.ru

Аннотация

Одним из наиболее частых неврологических симптомов является нарушение когнитивных функций. Особенно часто когнитивные расстройства возникают в пожилом возрасте. Представлен анализ когнитивных функций у 58 больных алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными органическими психическими расстройствами. Выявленные неврологические знаки свидетельствуют об отсутствии грубых поражений головного мозга. Приведены данные, свидетельствующие, что уровень алкогольной анозогнозии по отдельным ее компонентам, а также общий балл показателей когнитивных функций у пациентов пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными органическими психическими расстройствами, отличается.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, анозогнозия, органические психические расстройства, профилактика, алкоголизм.

Для цитирования: Кардашян Р.А., Ефремов А.А. Когнитивный статус у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными органическими психическими расстройствами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 20–26. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00455

Cognitive status in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age and complicated by secondary organic mental disorders

Ruslan A. Kardashyan^{✉1}, Alexander A. Efremov²

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉ rakar_26@mail.ru

Abstract

One of the most common neurological symptoms is cognitive impairment. Cognitive disorders occur especially often in old age. An analysis of cognitive functions in 58 elderly patients with alcohol dependence formed in middle and old age and complicated by secondary organic mental disorders is presented. The identified neurological signs indicate the absence of severe brain lesions. Data are presented showing that the level of alcohol anosognosia for its individual components, as well as the overall score of cognitive function indicators in elderly patients with alcohol dependence, formed in middle and old age and complicated by secondary organic mental disorders, differs.

Keywords: cognitive disorders, anosognosia, organic mental disorders, prevention, alcoholism.

For citation: Kardashian R.A., Efremov A.A. Cognitive status in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age and complicated by secondary organic mental disorders. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 20–26 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00455

Органические психические расстройства (ОПР) – это совокупность психических расстройств, ведущих к церебральной дисфункции. Тяжесть, течение, прогноз ОПР зависят от таких факторов, как возраст, этиология, патогенез, индивидуальные особенности организма, а также от ведущего симптомокомплекса [1, 2]. При благоприятных условиях – при наличии хороших индивидуальных возможностей организма (особенности ощущений, восприятия, памяти, мышления, воображения, эмоций, воли, общения, двигательных реакций и др.), достаточной сопротивляемости, выносливо-

сти, хороших социальных условий – в большинстве случаев наступает компенсация возникших первичных ОПР к моменту совершеннолетия [3–9].

Некоторая часть людей пожилого возраста в связи с уходом на пенсию, профессиональной неустойчивостью, уменьшением физических и психических сил, возникновением различных психологических и социальных нарушений прибегают к приему алкоголя для нивелирования психических и физических расстройств [10–17]. Возникающие на фоне ранее перенесенных экзогенных вредностей головного мозга

маскированные депрессии, диссомнии, соматические расстройства, разнообразные алгии нередко приводят к злоупотреблению алкоголем, что оказывает влияние на возникновение когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств. В свою очередь, злоупотребление алкоголем не только ускоряет возникновение новых или обостряет уже существующие соматические расстройства, частота которых с возрастом увеличивается [5, 13, 18–24], но и может привести к формированию психической и физической зависимости от алкоголя, снижению когнитивных функций, формированию ОПР [18].

В обычной клинической практике, тем более у людей пожилого возраста, полное нейропсихологическое исследование не всегда оправдано. К тому же применение сложных тестов, с одной стороны, увеличивает чувствительность метода, но с другой – приводит к уменьшению специфичности полученных результатов, что зависит от возраста и уровня образования. Например, часть пациентов предъявляют жалобы на снижение памяти, однако применение простых скрининговых шкал не подтверждает наличия когнитивных нарушений. В основе таких разночтений могут скрываться эмоциональные расстройства, тем более на фоне приема алкоголя (снижение фона настроения, тревожность). В связи с этим следует этим пациентам также исследовать эмоциональную сферу. Описанные факторы и определяют актуальность данного исследования.

Цель работы – исследовать когнитивный статус у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте и осложненной вторичными ОПР (ВОПР).

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось в ГБУЗ «Подольский наркологический диспансер» Минздрава Московской области с 2019 по 2022 г.

В исследование были включены 58 пациентов (для чистоты исследования только мужского пола) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $67,5 \pm 7,2$ года) с установленным диагнозом алкогольной зависимости II стадии, осложненной ВОПР (F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, осложненные F06 Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью). Пациенты при включении в исследовательскую выборку заполняли форму информированного согласия.

В зависимости от возрастного диапазона возникновения алкогольного синдрома отмены, осложненного ВОПР, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – возникновение синдрома отмены в $50,6 \pm 1,2$ года ($n=21$, 36,2%), 2-я – в $66,2 \pm 2,5$ года ($n=37$, 63,8%). У лиц 1-й группы симптомы ВОПР после сформированного алкоголизма возникали в $61,8 \pm 2,1$ года, а у больных 2-й группы – в $71,3 \pm 2,8$ года. Группы были сопоставимы по возрасту и социально-демографическим показателям.

Критерии исключения:

- сопутствующие эндогенные психические заболевания;
- тяжелые органические поражения головного мозга;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- эпилепсия;
- тяжелые соматические заболевания в стадии обострения;
- сочетанное злоупотребление алкоголем с другими психоактивными веществами, кроме табака.

Все больные были осмотрены врачом-терапевтом и врачом-невропатологом.

Все обследования проводились после купирования алкогольного синдрома отмены, чтобы исключить искажение результатов (аффективные расстройства, снижение темпа и продуктивности психической деятельности, ухудшение концентрации внимания).

Для решения поставленных задач использовали следующие методы исследования:

1. Социологический (анкетирование) – интервью в нашей интерпретации [25].
2. Клинический – сбор анамнеза.
3. Экспериментально-психологический [26–30].
4. Статистический (параметрический и непараметрический методы) [31] – критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$), при отклонении признаков от нормального использовали медиану, 25 и 75-й квартили (Me [Q25; Q75]), критерий Спирмена, коэффициент корреляции Спирмена.

Для проверки согласованности утверждений опросника между собой внутри каждой субшкалы применялся коэффициент альфа Кронбаха. Для определения нормальности распределения частот утверждений по каждой из субшкал использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Проводилась процедура принудительной нормализации с использованием Q-приведения.

Результаты

Исследование неврологического статуса было проведено всем больным 1 и 2-й групп. Нистагм выявлялся у больных 1 и 2-й групп соответственно в 66,7% ($n=14$) и 29,7% ($n=11$) эпизодов; ослабление конвергенции определялось в 47,6% ($n=10$) и 24,3% ($n=9$) наблюдений; асимметрия лица – 42,8% ($n=9$) и 24,3% ($n=9$); анизорефлексия – 76,2% ($n=16$) и 48,6% ($n=18$); полинейропатия – 14,3% ($n=3$) и 8,1% ($n=3$). Асимметрия глазных щелей выявлялась у больных 1-й группы соответственно в 19% ($n=4$) эпизодов. У больных всех групп имели место сочетание различных неврологических симптомов, которые усугубляли компенсацию психического состояния.

Выявляли уровень алкогольной анозогнозии [26]. По субшкале «Неинформированность» больные 1 и 2-й групп соответственно в 42,9% ($n=9$) и 75,7% ($n=28$) эпизодов набрали в среднем диапазоне 6–11 баллов, что соответствует среднему уровню алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), а в 33,3% ($n=7$) и 16,2% ($n=6$) наблюдений набрали в среднем диапазоне 12–14 баллов,

что соответствует повышенному уровню алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1). Лица 1 и 2-й групп соответственно в 23,8% (n=5) и 8,1% (n=3) набрали в среднем диапазоне 15–18 баллов, что отвечает высокому уровню алкогольной анозогнозии (шкальный балл 2). По данной шкале можно судить о том, что в большинстве случаев по мнению больных 1-й группы алкоголизм не является заболеванием и существует возможность дозированно и контролируемо употреблять спиртное, что свидетельствует о высокой степени анозогнозии.

По субшкале «Непризнание симптомов заболевания» пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 38,1% (n=8) и 73% (n=27) наблюдений набрали в среднем диапазоне 4–6 баллов, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 33,3% (n=7) и 18,9% (n=7) – 7 баллов, что соответствует повышенному уровню алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1), 28,6% (n=6) и 8,1% (n=3) – 10 баллов, высокий уровень алкогольной анозогнозии (шкальный балл 2). Средний уровень алкогольной анозогнозии у большинства больных всех групп по шкале «Непризнание симптомов заболевания» обеспечивался за счет выбора ответа «не уверен» по утверждениям №2 и №16, что говорит лишь о вербальном признании симптомов заболевания.

Оценка алкогольной анозогнозии по субшкале «Непризнание заболевания» позволила получить следующие данные. Пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 85,7% (n=18) и 54,1% (n=20) наблюдений набрали в среднем диапазоне 5–12 баллов, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 14,3% (n=3) и 45,9% (n=17) – 4 балла, что свидетельствует об отсутствии алкогольной анозогнозии (шкальный балл -1). Мы видим, что по данной субшкале отсутствие алкогольной анозогнозии чаще ($p < 0,05$) выявляется у пациентов 2-й группы.

По субшкале «Непризнание последствий заболевания» пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 57,2% (n=12) и 62,2% (n=23) наблюдений набрали в среднем диапазоне 10–17 баллов, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 33,3% (n=7) и 16,2% (n=6) – 18–21 баллов, что свидетельствует о повышенном уровне алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1), 9,5% (n=2) и 21,6% (n=8) – 9 баллов, что указывает на отсутствие алкогольной анозогнозии (шкальный балл -1). Таким образом, повышенный уровень алкогольной анозогнозии чаще ($p < 0,05$) фиксировался у лиц 1-й группы, которые формально признавали физические, психические и семейные последствия алкоголизации при недостаточном понимании отклонений в поведении, морально-этической и профессиональной сфере. У пациентов 2-й группы в 1/5 случаев выявили отсутствие алкогольной анозогнозии.

Оценка алкогольной анозогнозии по субшкале «Эмоциональное непризнание заболевания» показало, что пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 76,2% (n=16) и 67,6% (n=25) наблюдений набрали в среднем диапазоне

8–12 баллов, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 23,8% (n=5) и 10,8% (n=4) – 13–16 баллов, что свидетельствует о повышенном уровне алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1). У больных 2-й группы в 21,6% (n=8) наблюдений мы выявили 7 баллов, что указывает на отсутствие алкогольной анозогнозии (шкальный балл -1). Мы видим, что, с одной стороны, больные легко соглашались с тем, что у них существует проблема с употреблением алкоголя, с другой – высказывали недовольство в связи с признанием близкими и родными у них алкогольной зависимости. Число случаев отсутствия алкогольной анозогнозии по данной субшкале выявляется реже ($p < 0,05$) у лиц 2-й группы.

Согласно субшкале «Несогласие с лечением» пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 71,4% (n=16) и 91,9% (n=34) наблюдений набрали в среднем диапазоне 5–8 баллов, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 28,6% (n=6) и 8,1% (n=3) – 9–11 баллов, что соответствует повышенному уровню алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1). У лиц 2-й группы число случаев повышенного уровня алкогольной анозогнозии ниже ($p < 0,05$), а среднего уровня – выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными 1-й группы.

Итак, мы видим, что на словах пациенты соглашались с необходимостью наркологического лечения и правильно судят о причинах попадания в стационар. Но в то же время они высказывают сомнения в необходимости и пользе наркологического лечения. Нарастание балла главным образом происходило за счет выбора ответов «не уверен» по двум утверждениям №31 и №39.

По субшкале «Непринятие трезвости» пациенты 1 и 2-й групп соответственно в 57,2% (n=12) и 59,5% (n=22) наблюдений набрали в среднем диапазоне 14–22 балла, что говорит в пользу среднего уровня алкогольной анозогнозии (шкальный балл 0), 33,3% (n=7) и 13,5% (n=5) – 13–16 баллов, что свидетельствует о повышенном уровне алкогольной анозогнозии (шкальный балл 1). Больные 1 и 2-й групп соответственно в 9,5% (n=2) и 10,8% (n=4) наблюдений набрали 13 баллов (шкальный балл -1), что подтверждает пониженный уровень анозогнозии. Лица 2-й группы в 16,2% (n=6) случаев набрали 11–12 баллов (шкальный балл -2), что указывает на отсутствие алкогольной анозогнозии (низкий уровень).

Следует отметить, что у лиц 2-й группы отсутствие алкогольной анозогнозии по данной шкале встречается чаще ($p < 0,05$) относительно сравниваемой группы, а повышенный уровень алкогольной анозогнозии чаще ($p < 0,05$) выявляется у лиц 1-й группы.

Вербально больные высказывали согласие о необходимости лечения и указывали на необходимость трезвости. Однако более подробный анализ вопросов показал, что ответы пациентов, скорее всего, носят формальный характер и они недооценивают трудность соблюдения трезвости и не готовы к работе над самим собой (вопросы №8, 12, 21, 28). Примерно в 40–50% были

Таблица 1. Уровень алкогольной анозогнозии
Table 1. Degree of alcoholic denial

Шкалы	Уровень анозогнозии	Число больных (n=83)	
		1-я группа (n=21)	2-я группа (n=37)
Неинформированность	Средний	42,9% (n=9)	75,7% (n=28)*
	Повышен	33,3% (n=7)	16,2% (n=6)*
	Высокий	23,8% (n=5)	8,1% (n=3)*
Непризнание симптомов заболевания	Средний	38,1% (n=8)	73% (n=27)*
	Повышен	33,3% (n=7)	18,9% (n=7)
	Высокий	28,6% (n=6)	8,1% (n=3)*
Непризнание заболевания	Средний	85,7% (n=18)	54,1% (n=20)*
	Отсутствие	14,3% (n=3)	45,9% (n=17)*
Непризнание последствий заболевания	Средний	57,2% (n=12)	62,2% (n=23)
	Повышен	33,3% (n=7)	16,2% (n=6)*
	Отсутствие	9,5% (n=2)	21,6% (n=8)*
Эмоциональное неприятие заболевания	Средний	76,2% (n=16)	67,6% (n=25)
	Повышен	23,8% (n=5)	10,8% (n=4)*
	Отсутствие	–	21,6% (n=8)
Несогласие с лечением	Средний	71,4% (n=15)	91,9% (n=34)*
	Повышен	28,6% (n=6)	8,1% (n=3)*
Неприятие трезвости	Средний	57,2% (n=12)	59,5% (n=22)
	Повышен	33,3% (n=7)	13,5% (n=5)*
	Понижен	9,5% (n=2)	10,8% (n=4)
	Низкий	–	16,2% (n=6)

* $p < 0,05$ – по отношению к 1-й группе.

получены «анозогностические» ответы на утверждения №5, 13, 25.

Проведенная комплексная оценка уровня алкогольной анозогнозии по отдельным ее компонентам позволила установить у большинства пациентов непризнание симптомов заболевания, непризнание заболевания в целом, непризнание последствий заболевания, эмоциональное неприятие заболевания, несогласие с лечением, неприятие трезвости. Следует отметить, что степень алкогольной анозогнозии была наименьшей у больных 2-й группы, что свидетельствует о большей сохранности на данном этапе болезни нейрокогнитивных функций мозга.

Таким образом, уровень алкогольной анозогнозии у больных 2-й группы по многим шкалам был ниже ($p < 0,05$, $p = 0,052$) относительно лиц 1-й группы. Более подробный анализ вопросов показал, что у большей части пациентов 1-й группы ответы, скорее всего, носят формальный характер и они недооценивают трудность соблюдения трезвости и не готовы к работе над самим собой (шкала «Неприятие трезвости», вопросы №8, 12, 21, 28), формально признают физические, психические и семейные последствия алкоголизации при недостаточном понимании отклонений в поведении, в морально-этической и профессиональной сфере, на словах высказывают необходимость наркологического лечения и правильно судят о причинах попадания в стационар, но в то же время высказывают сомнения в необходимости и пользе наркологического лечения (шкала «Несогласие с лечением», ответы «не уверен», №31 и 39), в половине

случаев у них были получены «анозогностические» ответы (шкала «Неприятие трезвости», вопросы на утверждения №5, 13, 25); табл. 1.

Когнитивный статус пациентов также оценивали с помощью Мини-теста оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination – MMSE) [28] и теста «Рисование часов» [30].

У пациентов 1 и 2-й групп соответственно в 9,5% (n=2) и 45,9% (n=17) наблюдений установили сохранность интеллектуально-мнестических функций, оценка составила $28,6 \pm 0,6$ балла, 38,1% (n=8) и 40,5% (n=15) – субклинические, «субъективные» когнитивные нарушения (мягкие когнитивные расстройства), оценка равнялась $28,0 \pm 0,6$ балла. У лиц 1 и 2-й групп соответственно в 52,4% (n=11) и 13,5% (n=5) случаев установили органическое легкое когнитивное расстройство, поскольку диагноз «органическое умеренное когнитивное расстройство» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отсутствует. Показатели когнитивных функций составили $26,4 \pm 0,6$ балла. Мы видим, что сохранность интеллектуально-мнестических функций наблюдается у большего числа пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

В каждой подгруппе двух групп нам удалось выявить когнитивные нарушения различной степени тяжести.

При сравнении показателей когнитивных функций между лицами 1 и 2-й групп было установлено следующее. Показатели функций «внимание и счет», «память», «выполнение операции из трех действий» и «копирование» у пациентов 2-й группы были выше

Таблица 2. Оценка показателей когнитивных функций у пациентов двух групп с помощью MMSE (баллы)
Table 2. Values of cognitive function indicators in patients of two groups (points) based on the Mini-Mental State Examination scores (points)

Показатель	Число больных (n=141)	
	1-я группа (n=83)	
	подгруппа 1 (n=21)	подгруппа 2 (n=37)
Ориентация	9,3±0,5	9,4±0,5
Восприятие	2,4±0,3	2,5±0,4
Внимание и счет	3,8±0,1	4,4±0,2*
Память	2,2±0,2	2,7±0,2*
Речь	2,3±0,5	2,5±0,4
Выполнение операции из трех действий	2,3±0,3	2,8±0,2*
Чтение	1,0	1,0
Письмо	1,0	1,0
Копирование	0,57±0,06	0,73±0,08*
Общий балл	27,2±0,5	28,2±0,6
Рисование часов	8,2±0,4	9,4±0,5*

* $p < 0,05$ – по отношению к 1-й подгруппе 1-й группы.

($p < 0,05$; соответственно $p = 0,051$, $p = 0,056$, $p = 0,058$, $p = 0,061$) по сравнению с больными 1-й группы. Остальные исследуемые показатели между двумя группами статистически достоверно не отличались.

Общий балл показателей когнитивных функций у больных 2-й группы был выше ($p < 0,05$, $p = 0,068$) относительно лиц 1-й группы.

Пациентов просили нарисовать круглые часы с цифрами на циферблате, показывающие без пятнадцати два [30]. Полученные данные приведены в табл. 2. У больных 2-й группы имели место незначительные неточности расположения стрелок, у пациентов 1-й группы – более заметные ошибки в расположении стрелок.

Обсуждение

Количественную разницу ($p < 0,05$, $p = 0,056$) между показателями механической памяти и опосредованного запоминания между больными 1 и 2-й групп, возможно, следует объяснить следующими причинными факторами. У лиц 1-й группы чаще встречались ($p < 0,05$, $p = 0,052$) перенесенные закрытые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) до 10 лет. С одной стороны, перенесенные в возрасте до 10 лет закрытые ЧМТ, вероятно, способствуют более быстрому восстановлению возникших нарушений функции головного мозга, учи-

тывая высокие компенсаторные механизмы детского возраста. С другой – возможно, перенесенные закрытые ЧМТ в детском возрасте способствуют впоследствии при присоединении экзогенных вредностей более быстрому формированию ОПР и нарушению когнитивных способностей. Может быть, это также связано с качеством, объемом, длительностью и тяжестью внешнего по отношению к головному мозгу воздействия. Также у больных 1-й группы наблюдается большее число случаев наследственной отягощенности по алкоголизму (33,3% против 16,2%), что способствует более быстрому накоплению факторов риска формирования ОПР, которые содействуют формированию когнитивных расстройств.

Очевидно важное значение при формировании когнитивных нарушений имеют не только перенесенные внутренние биофизиологические (неспецифические) факторы риска, но также внутренние биофизиологические (специфические), внутренние индивидуально-психологические (неспецифические), внешние факторы риска, а при формировании органических расстройств головного мозга играет немаловажную роль возраст присоединения алкоголизма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Юрасова Е.Ю., Кирюхина С.В., Подсевакин В.Г. Особенности клинического течения и проблемы систематизации психопатологических синдромов при органических психических расстройствах. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;10-1(88):114-9. DOI: 10.23670/IRJ.2019.88.10.022
Yurasova E.Yu., Kiryukhina S.V., Podsevatkin V.G. Features of the clinical course and problems of systematization of psychopathological syndromes in organic mental disorders. *International Research Journal*. 2019;10-1(88):114-9. DOI: 10.23670/IRJ.2019.88.10.022 (in Russian).
2. Кардашян Р.А., Пронин В.Ю., Медведев В.Е. Органические психические расстройства у лиц пожилого возраста, сопутствующие с алкоголизмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):27-33. DOI: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379.

- Organic mental disorders in the elderly, comorbid with alcoholism. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12):27-33. DOI: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379 (in Russian).
3. Шмакова О.П., Мазаева Н.А. Органические психические расстройства детско-подросткового возраста: результаты длительного наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):4-12. DOI: 10.17116/jnevro2018118114-12
Shmakova O.P., Mazaeva N.A. Social adaptation of patients with organic mental disorders in childhood: the results of the long-term study. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(1):4-12. DOI: 10.17116/jnevro2018118114-12 (in Russian).
 4. Dervaux A, Laqueille X. Comorbidités psychiatriques de l'alcoolodépendance [Psychiatric comorbidities of Alcohol dependence]. *Presse Med* 2018;47(6):575-85. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.005
 5. Boyd J, Sexton O, Angus C et al. Addiction. Causal mechanisms proposed for the alcohol harm paradox—a systematic review. *Addiction* 2022;117(1):33-56. DOI: 10.1111/add.15567
 6. Palijan TZ, Muzinić L, Radeljak S. Addictive and other mental disorders: a call for a standardized definition of dual disorders. Association on Dual Disorders (WADD). *Psychiatry* 2022;12(1):446. DOI: 10.1038/s41398-022-02212-5. PMID: 36229453; PMCID: PMC9562408.
 7. Torales J, Castaldelli-Maia JM, da Silva AG et al. Dual diagnosis discourse in Victoria Australia: the responsiveness of mental health services. *Curr Drug Res Rev* 2019;11(1):40-3. DOI: 10.2174/2589977511666181128165358
 8. Torrens M, Adan A. Recent Advances in Dual Disorders (Addiction and Other Mental Disorders). *J Clin Med* 2023;12(9):3315. DOI: 10.3390/jcm12093315
 9. Bakken K, Landheim AS, Vaglum P et al. Primary and secondary substance misusers: do they differ in substance-induced and substance-independent mental disorders? *Curr Drug Res Rev* 2019;11(1):40-3. DOI: 10.2174/2589977511666181128165358
 10. Maximiano-Barreto MA, Fabrício DM, de Moura AB et al. Relationship of burden with depressive symptoms, mental disorders and older adults' functional dependence: A study with paid and unpaid caregivers in Brazil. *Health Soc Care Community* 2022;30(5):e1785-e1793. DOI: 10.1111/hsc.13607
 11. Рыбакова К.В. Алгоритм диагностики коморбидных психических расстройств при алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии*. 2018;1(161):18-28.
Rybakova K.V. Algorithm of diagnosis of comorbid mental disorders in alcohol dependence. *Questions of Narcology*. 2018;1(161):18-28 (in Russian).
 12. Гатин Ф.Ф., Волгина Ф.М. Влияние медико-социальных факторов на формирование органических психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(6).
Gatin F.F., Volgina F.M. The influence of medical and social factors on the formation of organic mental disorders. *Modern problems of science and education*. 2014;(6) (in Russian).
 13. Горошко Н.В., Емельянова Е.К. Социально-демографические процессы современной России как индикатор рынка гериатрических услуг и социальной поддержки граждан пожилого возраста. *Вестник Пермского университета*. 2019;(2):241-58.
Goroshko N.V., Emelyanova E.K. Socio-demographic processes of modern Russia as an indicator of the market of geriatric services and social support for elderly citizens. *Bulletin of Perm University*. 2019;(2):241-58 (in Russian).
 14. Ping Yang, Rui Tao, Chengsen He et al. [The Risk Factors of the Alcohol Use Disorders – Through Review of Its Comorbidities. *Front Neurosci* 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867316/>
 15. Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Rehman T. Diagnostic accuracy of various forms of geriatric depression scale for screening of depression among older adults: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;87(104002). DOI: 10.1016/J.ARCHGER.2019.104002
 16. Wu Y, Tao Z, Qiao Y et al. Prevalence and characteristics of somatic symptom disorder in the elderly in a community-based population: a large-scale cross-sectional study in China. *BMC Psychiatry*. 2022;22(257). DOI: 10.1186/s12888-022-03907-1
 17. Захаров В.В., Гринюк В.В., Межмиддинова С.К., Слепцова К.Б. Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(6):14-20. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-14-20
Zakharov V.V., Grinyuk V.V., Mezhdiddinova S.K., Sleptsova K.B. Comorbidity of depression and chronic pain syndrome in old age. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(6):14-20. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-14-20 (in Russian).
 18. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J et al. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health* 2017;2(6):e267-276. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30078-6
 19. García-Esquinas E, Ortolá R, Galán I et al. Moderate alcohol drinking is not associated with risk of depression in older adults. *Sci Rep* 2018;8(1):11512. DOI: 10.1038/s41598-018-29985-4
 20. Keyes KM, Allel K, Staudinger UM et al. Alcohol consumption predicts incidence of depressive episodes across 10 years among older adults in 19 countries. *Int Rev Neurobiol* 2019;(148):1-38. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.09.001
 21. Корнилова М.В. Пожилые люди в современном мире: новые вызовы и возможности адаптации (по материалам конференции молодых ученых в ИС ФНИСЦ РАН). *Научная жизнь*. 2022;5(4):195-206. DOI: 10.14258/SSI(2022)4-12
Kornilova M.V. Elderly People in the Modern World: New Challenges and Opportunities for Adaptation (Based on the Materials of the Conference of Young Scientists at the IS FCTAS RAS). *Scientific Life*. 2022;5(4):195-206. DOI: 10.14258/SSI(2022)4-12 (in Russian).
 22. Старшее поколение современной России. Под общ. ред. З.Х. Саралиевой. Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, 2021.
The older generation of modern Russia. Edited by Z.H. Saralievva. N. Novgorod: Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, 2021 (in Russian).
 23. Харитоновa Н.Е. О проблемах пожилого человека. Социальное руководство. 2018. Режим доступа: <https://www.svoboda.org/a/127014.html> (дата обращения: 16.03.2018).
Kharitonova N.E. On the problems of the elderly. Social leadership. 2018. Available at: <https://www.svoboda.org/a/127014.html> (accessed: 16.03.2018) (in Russian).
 24. Zhyvotovska LV. The analysis of the pathogenetic factors for the psychosocial maladaptation formation in patients with alcohol dependence. *Wiad Lek* 2018;71(6):1186-92. PMID: 30267498.
 25. Понизовский П.А. Соматическая аногнозия у больных алкогольной зависимостью. Социальная и клиническая психиатрия. 2006;(4). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/somaticheskaya-anozognoziya-u-bolnyh-alkogolnoy-zavisimostyu> (дата обращения: 25.05.2023)
Ponizovsky P.A. Somatic anosognosia in patients with alcohol dependence. *Social and Clinical Psychiatry*. 2006;(4). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/somaticheskaya-anozognoziya-u-bolnyh-alkogolnoy-zavisimostyu> (accessed: 25.05.2023) (in Russian).
 26. Рыбакова Ю.В. Методика оценки аногнозии у больных алкогольной зависимостью. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011;1(39):262-3.
Rybakova Yu.V. Methodology for assessing anosognosia in patients with alcohol dependence. *Preventive and Clinical Medicine*. 2011;1(39):262-3 (in Russian).
 27. Словенко Е.Д., Яремченко П.И., Хохлов Н.А. Нормативные характеристики выполнения методики «заучивание 10 слов» и способы выявления установочного поведения при исследовании памяти. *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири*. 2020;(3):52-85.
Slovenko E.D., Yaremchenko P.I., Khokhlov N.A. Normative characteristics of the implementation of the technique "memorizing 10 words" and ways to identify the installation behavior in the study of memory. *Bulletin of Pedagogy and Psychology of Southern Siberia*. 2020;(3):52-85 (in Russian).
 28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental status". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12(3):189-98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204.
 29. Savage RD. Wechsler's Measurement and Appraisal of Adult Intelligence, 5th ed. *Br J Industrial Med Rev* 1974;31(2):169.
 30. Vyhnálek M, Rubínová E, Markova H et al. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *Psychology*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32(9):933-9. DOI: 10.1002/gps.4549

31. Бондарева И.Б., Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

Bondareva I.B., Sergienko V.I. Mathematical statistics in clinical research: a practical guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кардашян Руслан Антраникович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: rakar_26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5216-1813

Ефремов Александр Александрович – ассистент каф. психиатрии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: Efremovalexandr.med@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3403-1747

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 14.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ruslan A. Kardashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
E-mail: rakar_26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5216-1813

Alexander A. Efremov – Assistant, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation.
E-mail: Efremovalexandr.med@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3403-1747

Received: 05.08.2024

Revised: 14.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Влияние различных факторов риска на формирование вторичных органических психических расстройств у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте

Р.А. Кардашян^{✉1}, А.А. Ефремов²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

✉rakar_26@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Спиртное затормаживает работу головного мозга и центральной нервной системы, приводит к ухудшению памяти и концентрации внимания, когнитивным расстройствам, формированию органических психических расстройств. В связи с уходом лиц пожилого возраста на пенсию некоторая часть из них прибегают к приему алкоголя в качестве адаптогена для смягчения различных социальных, психических и психологических расстройств, что может привести к возникновению новых или обострению существовавших соматических расстройств, формированию алкоголизма, а также органических психических расстройств.

Цель. Исследовать факторы риска (ФР) формирования вторичных органических психических расстройств (ВОПР) у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью (АЗ), сформированной в среднем и пожилом возрасте.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты (для чистоты исследования только мужского пола) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст 67,5±7,2 года), которые были разделены на две группы в соответствии с возрастом возникновения АЗ. Первая группа – 21 (36,2%) человек, АЗ возникла в возрасте 51,6±1,2 года, а симптомы ВОПР – в 61,8±2,1 года. Вторая группа – 37 (63,8%) человек, АЗ возникла в возрасте 64,5±2,5 года, ВОПР – в 71,3±2,8 года. Используются методы: анкетирование – использование разработанной анамнестической карты; клинический (сбор анамнеза); статистический (параметрический и непараметрический).

Результаты. У лиц со сформированной АЗ в среднем и пожилом возрасте на формирование ВОПР влияет сочетание различных ФР, а также монофактор в виде хронического злоупотребления алкоголем, доля которых различается от возраста формирования АЗ.

Заключение. При формировании АЗ в пожилом возрасте на развитие ВОПР большее влияние оказывают сочетания ФР. При формировании АЗ в среднем возрасте как алкоголь в качестве экзогенного моноповреждающего фактора, так и сочетания ФР содействуют формированию ВОПР. Наследственная отягощенность алкоголизмом влияет на прогрессивность алкоголизма, но не играет роли для скорости формирования ВОПР. Формирование алкоголизма в среднем возрасте сочетается с относительно медленным темпом формирования ВОПР и меньшим числом присоединившейся соматической патологии, а при формировании в пожилом возрасте – с относительно быстрым темпом развития ВОПР и большим числом присоединившейся соматической патологии.

Ключевые слова: вторичные органические психические расстройства, алкогольная зависимость, лица пожилого и среднего возраста, факторы риска.

Для цитирования: Кардашян Р.А., Ефремов А.А. Влияние различных факторов риска на формирование вторичных органических психических расстройств у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью, сформированной в среднем и пожилом возрасте. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 27–32. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00456

The influence of various risk factors on the formation of secondary organic mental disorders in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age

Ruslan A. Kardashyan^{✉1}, Alexander A. Efremov²

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉rakar_26@mail.ru

Abstract

Background. Alcohol slows down the work of the brain and central nervous system, leads to deterioration of memory and concentration, cognitive disorders, and the formation of organic mental disorders. Due to the retirement of elderly people, some of them resort to taking alcohol as an adaptogen to alleviate various social, mental and psychological disorders, which can lead to the emergence of new or exacerbation of existing somatic disorders, the formation of alcoholism, as well as organic mental disorders.

Aim. To investigate the risk factors (RF) for the formation of secondary organic mental disorders (SOMD) in elderly people with alcohol dependence (AD), formed in middle and old age.

Patients and methods. The study included only male patients for the purity of the study aged 60 to 74 years (average age 67.5±7.2), who were divided into 2 groups depending on the age of occurrence of AD: group 1 – 21 people (36.2%), AD occurred at the age of 51.6±1.2 years, and the symptoms of SOMD at 61.8±2.1 years; group 2 – 37 people (63.8%), AD occurred at the age of 64.5±2.5 years, and SOMD at 71.3±2.8 years. The following methods were used: questionnaire – using the developed "Anamnestic chart", clinical (anamnesis collection), statistical (parametric and nonparametric).

Results. The main factors of the formation of SOMD in people with formed AD in middle and old age are combinations of various RF, as well as a monofactor in the form of chronic alcohol abuse, the proportion of which varies depending on the age of AD formation.

Conclusion. When AD is formed in old age, combinations of RF have a greater influence on the development of SOMD. And in the formation of AD in middle age, both alcohol, as an exogenous mono-damaging factor, and a combination of RF contribute to the formation of SOMD. Hereditary burden of alcoholism affects the proгредиency of alcoholism, but does not play a role in the rate of formation of SOMD. The formation of alcoholism in middle age is combined with a relatively slow rate of formation of SOMD and a smaller number of associated somatic pathology, and when formed in old age – with a relatively fast rate of development of SOMD and a large number of associated somatic pathology.

Keywords: secondary organic mental disorders, alcohol dependence, elderly and middle-aged people, risk factors.

For citation: Kardashyan R.A., Efremov A.A. The influence of various risk factors on the formation of secondary organic mental disorders in elderly people with alcohol dependence formed in middle and old age. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 27–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00456

Актуальность

Органические психические расстройства (ОПР) – это совокупность психических расстройств, имеющих общую этиологию – перенесенные экзогенные воздействия (дизонтогенетические, энцефалопатические, мозговые травмы, в том числе инсульты или другие повреждения), ведущие к церебральной дисфункции. ОПР могут быть первичными, при которых мозг повреждается непосредственно или предпочтительно (травмы, инсульты), и вторичными (ВОПР), при которых мозг повреждается наряду с другими органами или системами организма, например, как при системных заболеваниях и расстройствах. На тяжесть проявлений ОПР оказывают влияние возраст, этиология, патогенез, индивидуальные особенности организма, а также ведущий симптомокомплекс [1–11]. При благоприятных условиях – при наличии хороших индивидуальных возможностей организма, достаточной сопротивляемости, выносливости, хороших социальных условий – в большинстве случаев наступает компенсация возникших первичных ОПР к моменту совершеннолетия [12–19].

Происходящие на сегодняшний день в России социальные, экономические, политические преобразования негативно влияют на состояние здоровья населения, приводя к различным расстройствам, возникновению тревоги и эмоциональных колебаний, снижая в целом адаптацию [2, 4, 20–23]. Особенно подвержены этим влияниям лица пожилого возраста и второй половины среднего возраста. При этом некоторая часть из этих людей в связи с уходом на пенсию, профессиональной невостребованностью из-за уменьшения физических и психических сил, ухудшения здоровья, снижения жизненной энергии прибегают к приему алкоголя для ослабления различных психологических и социальных нарушений. Но частое употребление алкоголя со временем может привести к формированию психической и физической зависимости. Злоупотребление алкоголем лицами пожилого возраста и второй половины среднего возраста ускоряет возникновение новых или обостряет уже существующие соматические расстройства, частота которых с возрастом увеличивается [2, 5, 24–30]. Алкоголизм, как дополнительная экзогенная вредность, способствует развитию ВОПР различной степени выраженности. Ускоренно этот процесс наблюдается особенно у лиц пожилого возраста и второй половины среднего возраста. В свою очередь, ВОПР ускоряют формирование алкоголизма и обостряют его течение, осложняя при этом диагностику, терапию и профилактику сформировавшегося коморбидного расстройства.

Несмотря на то, что на сегодняшний день имеется достаточно научных исследований по данному вопросу, многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными. В связи с изложенными обстоятельствами становится очевидным дальнейшее изучение формирования ВОПР у лиц с алкогольной зависимостью (АЗ), сформированной в среднем и пожилом возрасте.

Цель исследования – исследовать факторы риска (ФР) формирования ВОПР у лиц пожилого возраста с АЗ, сформированной в среднем и пожилом возрасте.

Материал и методы

Исследование проводилось в ГБУЗ «Подольский наркологический диспансер» Минздрава Московской области с 2019 по 2022 г.

Объектом исследования являлись 58 пациентов (для чистоты исследования только мужского пола) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $67,5 \pm 7,2$ года) с установленным диагнозом «АЗ II стадии, осложненная ВОПР». Пациенты при включении в исследовательскую выборку заполняли форму информированного согласия.

В зависимости от возрастного диапазона возникновения алкогольного синдрома отмены (АСО), осложненного ВОПР, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – возникновение синдрома отмены в $50,6 \pm 1,2$ года ($n=21$, 36,2%), 2-я – в $66,2 \pm 2,5$ года ($n=37$, 63,8%). У лиц 1-й группы симптомы ВОПР после сформированного алкоголизма возникали в $61,8 \pm 2,1$ года, 2-й – в $71,3 \pm 2,8$ года. Группы были сопоставимы по возрасту и социально-демографическим показателям.

Критерии исключения:

- сопутствующие эндогенные психические заболевания;
- тяжелые органические поражения головного мозга;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- эпилепсия;
- тяжелые соматические заболевания в стадии обострения;
- сочетанное злоупотребление алкоголем с другими психоактивными веществами, кроме табака.

Все больные были осмотрены врачом-терапевтом и врачом-невропатологом.

Все обследования проводились после купирования АСО, чтобы исключить искажение результатов (аффективные расстройства, снижение темпа и продуктивности психической деятельности, ухудшение концентрации внимания).

На основании тщательно собранных анамнестических и катamnестических данных (раннего онтогенеза,

Клиническая характеристика АЗ <i>Clinical characteristics of alcohol dependence</i>		
	Число больных (n=58)	
	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=37)
Возраст начала систематического злоупотребления, лет	46,1±1,50	58,2±1,65
Средняя длительность алкоголизма, годы	–	6,0±0,7 (54,1%)
	7,7±0,6 (23,8%)	7,2±0,5 (35,1%)
	8,9±1,2 (76,2%)	8,4±1,0 (10,8%)
Возраст появления АСО	57,2±1,2 (9,5%)	66,2±0,6 (54,1%)
	51,7±1,3 (38,1%)	65,4±0,5 (35,2%)
	49,2±1,0 (52,4%)	64,1±0,6 (10,8%)

* $p < 0,05$ – по отношению к 1-й группе.

вычленения типичных клинических синдромов), данных обследования (электроэнцефалография, рентгенографии черепа, ультразвуковое исследование головного мозга, доплерографии сосудов головного мозга, результатах неврологического и патопсихологического обследования), использования нами анамнестической карты, модернизированной на основе анамнестической карты больного АЗ [31] и представленной нами как «анамнестическая карта пациентов пожилого возраста с ОНР, коморбидными АЗ», были установлены этиологические факторы возникновения ВОПР.

Верификация диагноза осуществлялась на основе оценки актуального психического и наркологического состояния, данных анамнеза из материалов медицинской документации, субъективных данных.

Были использованы методы:

1. Социологический (анкетирование) – интервью.
2. Клинический – сбор анамнеза, динамическое наблюдение.
3. Инструментальный.

Для статистического анализа, обработки данных применили параметрический и непараметрический методы [32, 33]. Для установления значимых различий между группами использовались описательная статистика и непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для установления статистической достоверности различий в случаях, подчиняющихся закону нормального распределения, использовался параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. U-критерий Манна–Уитни в отличие от t-критерия Стьюдента не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей. При анализе частот значений признаков в группах использовали критерий χ^2 . В случаях, где ожидаемое явление принимало значение менее 10, нами применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для сравнения количества процентных данных (долей) применили критерий χ^2 .

Результаты исследования

Прогрессиентность алкоголизма, возраст возникновения АСО и длительность АЗ представлены в таблице. Возраст начала систематического злоупотребления алкоголем у больных 1-й группы относится к первой поло-

вине среднего возраста (46,1±1,50 года), 2-й – ко второй половине (59,2±1,65 года). Средний возраст формирования АСО у лиц 1 и 2-й групп наблюдался соответственно в 50,6±1,1 и 65,8±0,8 года. У больных 1-й группы АСО возникал в среднем возрасте, а у пациентов 2-й группы – в пожилом.

Прогрессиентность алкоголизма у пациентов 1 и 2-й групп соответственно в 9,5% (n=2) и 54,1% (n=20) случаев была низкопрогрессиентной (11,3±1,8 года); 38,1% (n=8) и 32,4% (n=12) – среднепрогрессиентной (6,4±1,8 года); в 52,4% (n=11) и 13,5% (n=5) – высокопрогрессиентной (3,4±1,6 года). В большинстве эпизодов у больных 1-й группы преобладало высокопрогрессиентное течение ($p < 0,01$), 2-й – низкопрогрессиентное ($p < 0,05$).

Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства встречалась в 33,3% случаев (n=7), а по 2-й линии родства – в 9,5% (n=2).

У 7 (33,3%) пациентов высокая прогрессиентность сочеталась с соматической патологией и наследственной отягощенностью алкоголизмом.

У пациентов 1-й группы средняя длительность алкоголизма в 23,8% (n=5) эпизодов составляла 7,7±0,6 года, а в 76,2% (n=16) – 8,9±1,2 года. У лиц 2-й группы средняя длительность алкоголизма была равна в 35,1% (n=13) эпизодов 7,2±0,5 года, а в 10,8% (n=4) – 8,4±1,0 года. У 54,1% (n=20) больных 2-й группы средняя длительность алкоголизма была 6,0±0,7 года. Длительность алкоголизма в 45,9% случаев статистически достоверно не отличалась между лицами 1 и 2-й групп, а в остальных случаях она у пациентов 2-й группы была короче ($p < 0,05$).

У больных 1-й группы симптомы ВОПР после начала систематической алкоголизации возникли в 61,2±2,1 года, темп развития ВОПР составил 7,6±2,1 года, а лиц у 2-й группы симптомы ВОПР появились в 71,3±2,8 года, а темп развития составил 5,2±1,5 года (рис. 1). Темп формирования ВОПР у больных 1-й группы относительно медленный ($p < 0,05$) по сравнению с лицами 2-й группы.

Следует отметить, что у больных 1-й группы присоединение хронических соматических заболеваний (ХСЗ) происходило в 48,5±1,5 года, а у лиц 2-й группы – в 65,3±0,8 года.

У пациентов 1-й группы (рис. 2) среди основных этиологических ФР, приводящих к формированию ВОПР,

Рис. 1. Возраст начала формирования ВОПР у пациентов 1 и 2-й групп.

Fig. 1. Age of onset of secondary organic mental disorders in group 1 and 2 patients.

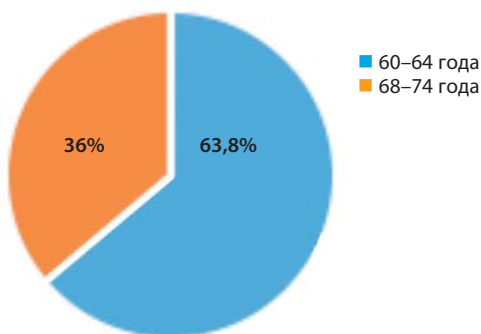
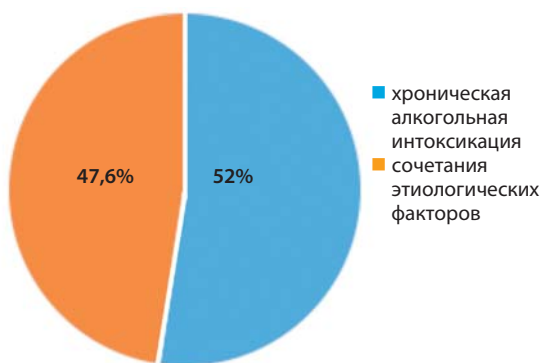


Рис. 2. Этиологические факторы, приводящие пациентов 1-й группы к формированию ВОПР.

Fig. 2. Etiological factors leading group 1 patients to the formation of secondary organic mental disorders.



была хроническая алкогольная интоксикация как монофактор, имеющая место у 52,4% больных (n=11). У 47,6% пациентов (n=10), наряду со злоупотреблением алкоголем, встречались различные сочетания этиологических ФР, среди которых следует отметить перенесенные закрытые черепно-мозговые травмы – ЗЧМТ (60%, n=6), постнатальные (30%, n=3), антенатальные (20%, n=2), интранатальные ФР (10%, n=1), отравления суррогатами алкоголя (10%, n=1), перенесенные отравления угарным газом (10%, n=1). ХСЗ выявили у всех 10 пациентов с различными сочетаниями этиологических ФР: гипертоническая болезнь – 20% (n=2); ишемическая болезнь сердца – 10% (n=1); атеросклероз сосудов головного мозга – 50% (n=5); заболевания желудочно-кишечного тракта – 10% (n=1); заболевания дыхательной системы – 10% (n=1).

Из 10 пациентов у 3 (30%) выявили 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, постнатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 1 (10%) – 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, ХСЗ, алкоголь, отравление угарным газом; 1 (10%) – 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, антенатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 1 (10%) – 3 ФР: антенатальные ФР, СЗ, алкоголь; 1 (10%) – 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, ХСЗ, алкоголь, отравление суррогатом алкоголя; 1 (10%) – 3 ФР: интранатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 2 (20%) – 2 ФР: ХСЗ, алкоголь.

Из всех перенесенных ЗЧМТ больные в 9,5% (n=2) эпизодов отметили соответственно до 10 лет, от 10 до 20 лет и от 20 до 40 лет.

Рис. 3. Этиологические факторы, приводящие пациентов 2-й группы к формированию ВОПР.

Fig. 3. Etiological factors leading patients of the 2nd group to the formation of primary organic mental disorders.



Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства встречалась в 33,3% случаев (n=7), а по 2-й линии родства – в 9,5% (n=2).

У больных 2-й группы (рис. 3) среди основных этиологических ФР, приводящих к формированию ВОПР, наряду с хронической алкоголизацией, которая встречалась у 12 (32,4%) человек в качестве монофактора риска, преобладали сочетания различных ФР, встречающиеся у 67,6% (n=25) пациентов и представленные: перенесенными ЧМТ (32%, n=8), антенатальными (16%, n=4), интранатальными (16%, n=4), постнатальными ФР (20%, n=5), а также ХСЗ (n=25): гипертоническая болезнь – 37,8% (n=14); ишемическая болезнь сердца – 5,4% (n=2); атеросклероз сосудов головного мозга – 13,5% (n=5); заболевания желудочно-кишечного тракта – 2,7% (n=1); сахарный диабет – 5,4% (n=2); заболевания мочеполовой системы – 2,7% (n=1).

Из 25 (67,6%) пациентов у 4 (16%) выявили 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, постнатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; у 4 (16%) – 3 ФР: перенесенные антенатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 2 (8%) – 4 ФР: перенесенные ЗЧМТ, интранатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 2 (8%) – 3 ФР: интранатальные ФР, СЗ, алкоголь; 1 (4%) – 3 ФР: постнатальные ФР, ХСЗ, алкоголь; 10 (40%) – 2 ФР: ХСЗ, алкоголь; 2 (8%) – 3 ФР: ЗЧМТ, ХСЗ, алкоголь.

Перенесенные ЗЧМТ больные в возрасте до 10 лет отметили в 10,8% (n=4) эпизодов, а в 5,4% случаев (n=2) – соответственно от 10 до 20 лет, от 20 до 40 лет и от 40 лет.

Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства встречалась в 16,2% случаев (n=6), а по 2-й линии родства – в 10,8% наблюдений (n=4).

Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства чаще регистрировалась у лиц 1-й группы (p<0,05).

Были выявлены медико-биологические факторы, влияющие на возникновение ОПР. Установлены корреляционные связи между медико-биологическими факторами и формированием ОПР у лиц 1 и 2-й групп: перенесенные в прошлом травмы головного мозга и другие экзогенно-органические вредности – антенатальные, интранатальные, постнатальные ФР (соответ-

ственно $\chi^2=4,97$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,38$, $p<0,01$), наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства ($\chi^2=6,17$, $p<0,01$ и $\chi^2=4,65$, $p<0,05$), различные ХСЗ – атеросклероз сосудов головного мозга ($\chi^2=5,27$ и $\chi^2=4,52$, $p<0,05$), гипертоническая болезнь ($\chi^2=4,67$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,15$), возраст более 50 лет ($\chi^2=4,87$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,25$, $p<0,05$). Наши данные совпадают с данными других авторов [34–36].

Заключение

По нашим данным можно предположить, что в формировании ВОПР во второй половине пожилого возраста на фоне сформированного алкоголизма в первой половине пожилого возраста большее значение имеют сочетания ФР. При формировании алкоголизма в первой половине среднего возраста как алкоголь в качестве экзогенного моноповреждающего фактора, так и сочетания ФР содействуют формированию ВОПР в первой половине пожилого возраста. Однако доля алкоголя как экзогенного моноповреждающего фактора, способствующего формированию ВОПР, преобладает над сочетаниями ФР ($p>0,05$). Наследственная отягощенность алкоголизмом влияет на прогрессивность алкоголизма, обуславливая ее высокопрогрессивное течение, однако не играет существенной роли в скорости формирования ВОПР.

Формирование алкоголизма в среднем возрасте сочетается с относительно медленным темпом формирования ВОПР и меньшим числом присоединившейся соматической патологии, а при формировании АЗ в пожилом возрасте – с относительно быстрым темпом развития ВОПР и большим числом присоединившейся соматической патологии.

При формировании алкоголизма в пожилом и в среднем возрасте, осложненного ВОПР в пожилом возрасте,

одинаково важным является как антиалкогольная терапия, так и купирование сопутствующей патологии – предупреждение дальнейшего развития ВОПР, а также профилактика формирования ВОПР. Полученные данные требуют дальнейшего исследования.

Таким образом, установлено, что при формировании алкоголизма в пожилом возрасте сочетания ФР оказывают весомое влияние на формирование ВОПР, а при формировании алкоголизма в среднем возрасте в развитии ВОПР одинаковое значение имеют алкоголь как экзогенный моноповреждающий фактор и сочетания ФР. Наследственная отягощенность алкоголизмом влияет на прогрессивность ее течения и не влияет на скорость формирования ВОПР. Темп формирования ВОПР связан с возрастом и числом присоединенной соматической патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Этические аспекты. Все пациенты до начала процедур, предусмотренных настоящим исследованием, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с поправками 1975–2013 гг. Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований 18 ноября 2020 г. (протокол №6) ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Ethical aspects. All patients signed a voluntary informed consent prior to the start of the procedures provided for in this study. The conducted research compliance with the norms of modern biomedical ethics and ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the WMA 1964 with amendments 1975–2013. The research was approved by the Committee on Ethics of Scientific Research on November 18, 2020 (Protocol No. 6) of Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

Литература / References

- Соловьев А.Г., Попов В.В., Новикова И.А. Ранняя диагностика и профилактика психических расстройств в пожилом возрасте: учебно-методическое пособие. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2016.
Solovyov A.G., Popov V.V., Novikova I.A. Early diagnosis and prevention of mental disorders in old age: an educational and methodological guide. Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University, 2016 (in Russian).
- Горошко Н.В., Емельянова Е.К. Социально-демографические процессы современной России как индикатор рынка гериатрических услуг и социальной поддержки граждан пожилого возраста. *Вестник Пермского университета*. 2019;(2):241-58.
Goroshko N.V., Emelyanova E.K. Socio-demographic processes of modern Russia as an indicator of the market of geriatric services and social support for elderly citizens. *Bulletin of Perm University*. 2019;(2):241-58 (in Russian).
- Sidorenko A. Demographic transition and “demographic security” in post-Soviet countries. *Population and Economics* 2019;3(3):1-22. DOI: 10.3897/popcon.3.e47236
- Гатин Ф.Ф., Волгина Ф.М. Влияние медико-социальных факторов на формирование органических психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(6).
Gatin F.F., Volgina F.M. The influence of medical and social factors on the formation of organic mental disorders. *Modern problems of science and education*. 2014;(6) (in Russian)
- Менделевич В.Д. Возможности и барьеры на пути эффективной терапии пациентов с «двойным диагнозом». *Вопросы наркологии*. 2017;(6):79-87.
Mendelevich V.D. Opportunities and barriers to effective therapy of patients with a "double diagnosis". *Questions of narcology*. 2017;(6):79-87 (in Russian).
- Breslow RA, Castle IJP, Chen CM, Graubard BI. Trends in alcohol consumption among older Americans: National health interview surveys, 1997 to 2014. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2017;41(5):976-86. DOI: 10.1111/acer.13365
- Han BH, Moore AA, Sherman SE, Palamar J. Prevalence and correlates of binge drinking among older adults with multimorbidity. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018;187(1):48-54. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.038
- Mackinnon N, Bhatia U, Nadkarni A. The onset and progression of alcohol use disorders: A qualitative study from Goa, India. *J Ethn Subst Abuse* 2019;18(1):89-102. DOI: 10.1080/15332640.2017.1326863. PMID: 28665261; PMCID: PMC6506922.
- Рыбакова К.В. Алгоритм диагностики коморбидных психических расстройств при алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии*. 2018;1(161):18-28.
Rybakova K.V. Algorithm of diagnosis of comorbid mental disorders in alcohol dependence. *Questions of Narcology*. 2018;1(161):18-28 (in Russian).
- Юрасова Е.Ю., Кирюхина С.В., Подсеваткин В.Г. Особенности клинического течения и проблемы систематизации психопатологических синдромов при органических психических расстройствах. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;10-1(88):114-9. DOI: 10.23670/IRJ.2019.88.10.022
Yurasova E.Yu., Kiryukhina S.V., Podsevatkin V.G. Features of the clinical course and problems of systematization of psychopathological syndromes

- in organic mental disorders. *International Research Journal*. 2019;10-1(88):114-9. DOI: 10.23670/IRJ.2019.88.10.022 (in Russian)
11. Кардашян Р.А., Пронин В.Ю., Медведев В.Е. Органические психические расстройства у лиц пожилого возраста, сопутствующие с алкоголизмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):27-33. DOI: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379.
Kardashyan R.A., Pronin V.Yu., Medvedev V.E. Organic mental disorders in the elderly, comorbid with alcoholism. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12):27-33. DOI: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379 (in Russian).
 12. Шмакова О.П., Мазаева Н.А. Органические психические расстройства детско-подросткового возраста: результаты длительного наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):412. DOI: 10.17116/jnevro2018118114-12
Shmakova O.P., Mazaeva N.A. Social adaptation of patients with organic mental disorders in childhood: the results of the long-term study. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(1):4-12. DOI: 10.17116/jnevro2018118114-12 (in Russian).
 13. Dervaux A, Laqueille X. Comorbidités psychiatriques de l'alcoolodépendance [Psychiatric comorbidities of Alcohol dependence]. *Presse Med* 2018;47(6):575-85. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.005
 14. Itoh M, Yonemoto T, Ueno F et al. Influence of Comorbid Psychiatric Disorders on the Risk of Development of Alcohol Dependence by Genetic Variations of ALDH2 and ADH1B. *Alcohol Clin Exp Res* 2020;44(11):2275-82. DOI: 10.1111/acer.14450
 15. Boyd J, Sexton O, Angus C et al. Addiction. Causal mechanisms proposed for the alcohol harm paradox—a systematic review. *Addiction* 2022;117(1):33-56. DOI: 10.1111/add.15567
 16. Palijan TZ, Muzinić L, Radeljak S. Addictive and other mental disorders: a call for a standardized definition of dual disorders. Association on Dual Disorders (WADD). *Psychiatry*. 2022;12(1):446. DOI: 10.1038/s41398-022-02212-5. PMID: 36229453; PMCID: PMC9562408.
 17. Torales J, Castaldelli-Maia JM, da Silva AG et al. Dual diagnosis discourse in Victoria Australia: the responsiveness of mental health services. *Curr Drug Res Rev* 2019;11(1):40-3. DOI: 10.2174/2589977511666181128165358
 18. Torrens M, Adan A. Recent Advances in Dual Disorders (Addiction and Other Mental Disorders). *J Clin Med* 2023;12(9):3315. DOI: 10.3390/jcm12093315
 19. Bakken K, Landheim AS, Vaglum P et al. Primary and secondary substance misusers: do they differ in substance-induced and substance-independent mental disorders? *Curr Drug Res Rev* 2019;11(1):40-3.
 20. Maximiano-Barreto MA, Fabrício DM, de Moura AB et al. Relationship of burden with depressive symptoms, mental disorders and older adults' functional dependence: A study with paid and unpaid caregivers in Brazil. *Health Soc Care Community* 2022;30(5):e1785-e1793. DOI: 10.1111/hsc.13607
 21. Ping Yang, Rui Tao, Chengsen He et al. [The Risk Factors of the Alcohol Use Disorders – Through Review of Its Comorbidities]. *Front Neurosci* 2018. DOI: 10.3389/fnins.2018.00303 PMCID: PMID: 29867316. PMC5958183. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867316/>
 22. Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Rehman T. Diagnostic accuracy of various forms of geriatric depression scale for screening of depression among older adults: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatrics* 2020;87(104002). DOI: 10.1016/J. ARCHGER.2019.104002
 23. Wu Y, Tao Z, Qiao Y et al. Prevalence and characteristics of somatic symptom disorder in the elderly in a community-based population: a large-scale cross-sectional study in China. *BMC Psychiatry*. 2022;22(257). DOI: 10.1186/s12888-022-03907-1
 24. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J et al. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health* 2017;2(6):e267-276. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30078-6
 25. García-Esquinas E, Ortolá R, Galán I et al. Moderate alcohol drinking is not associated with risk of depression in older adults. *Sci Rep* 2018;8(1):11512. DOI: 10.1038/s41598-018-29985-4
 26. Keyes KM, Allel K, Staudinger UM et al. Alcohol consumption predicts incidence of depressive episodes across 10 years among older adults in 19 countries. *Int Rev Neurobiol* 2019;(148):1-38. DOI: 10.1016/bs.irm.2019.09.001
 27. Корнилова М.В. Пожилые люди в современном мире: новые вызовы и возможности адаптации (по материалам конференции молодых ученых в ИС ФНИСЦ РАН). *Научная жизнь*. 2022;5(4):195-206. DOI: 10.14258/SSI (2022) 4-12
Kornilova M.V. Elderly People in the Modern World: New Challenges and Opportunities for Adaptation (Based on the Materials of the Conference of Young Scientists at the IS FCTAS RAS). *Scientific Life*. 2022;5(4):195-206. DOI: 10.14258/SSI(2022)4-12 (in Russian).
 28. Старшее поколение современной России. Под общ. ред. З.Х. Саралиевой. Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, 2021.
The older generation of modern Russia. Edited by Z.H. Saraliev. N. Novgorod: Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, 2021 (in Russian).
 29. Харитонова Н.Е. О проблемах пожилого человека. Социальное руководство. 2018. Режим доступа: <https://www.svoboda.org/a/127014.html> (дата обращения: 16.03.2018).
Kharitonova N.E. On the problems of the elderly. Social leadership. 2018. Available at: <https://www.svoboda.org/a/127014.html> (accessed: 16.03.2018) (in Russian)
 30. Zhvyotovska LV. The analysis of the pathogenetic factors for the psychosocial maladaptation formation in patients with alcohol dependence. *Wiad Lek* 2018;71(6):1186-92. PMID: 30267498.
 31. Понизовский П.А. Соматическая анозогнозия у больных алкогольной зависимостью. Социальная и клиническая психиатрия. 2006;(4). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/somaticheskaya-anozognoziya-u-bolnyh-alkogolnoy-zavisimostyu> (дата обращения: 25.05.2023).
Ponizovskiy P.A. Somatic anosognosia in patients with alcohol dependence. Social and Clinical Psychiatry. 2006;(4). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/somaticheskaya-anozognoziya-u-bolnyh-alkogolnoy-zavisimostyu> (accessed: 25.05.2023) (in Russian).
 32. Бондарева И.Б., Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
Bondareva I.B., Sergienko V.I. Mathematical statistics in clinical research: a practical guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).
 33. Шитиков В.К., Мاستицкий С.Э. Классификация, регрессия, алгоритмы Data Mining с использованием R. Режим доступа: <https://github.com/ranalytics/data-mining>
Shitikov V.K., Mastitsky S.E. Classification, regression, Data Mining algorithms using R. Available at: <https://github.com/ranalytics/data-mining>
 34. Гатин Ф.Ф., Волгина Ф.М. Влияние медико-социальных факторов на формирование органических психических расстройств. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2015;(1):127-8.
Gatin F.F., Volgina F.M. The influence of medical and social factors on the formation of organic mental disorders. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2015;(1):127-8 (in Russian).
 35. Dero K, van Alphen SPJ, Hoogenhout E et al. The role of maladaptive personality in behavioural and psychological symptoms in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023;38(7):e5971. DOI: 10.1002/gps.5971
 36. Borda MG, Reyes-Ortiz C, Pérez-Zepeda MU et al. Educational level and its Association with the domains of the Montreal Cognitive Assessment Test. *Aging Ment Health* 2019;23(10):1300-6. DOI: 10.1080/13607863.2018.1488940

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кардашян Руслан Антраникович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: rakar_26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5216-1813

Ефремов Александр Александрович – ассистент каф. психиатрии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: Efremovealexandr.med@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3403-1747

Поступила в редакцию: 03.07.2024

Поступила после рецензирования: 15.07.2024

Принята к публикации: 18.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ruslan A. Kardashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: rakar_26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5216-1813

Alexander A. Efremov – Assistant, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation. E-mail: Efremovealexandr.med@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3403-1747

Received: 03.07.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 18.07.2024



Психотерапевтическая диагностика и психокоррекция как метод диагностики и лечения угрозы невынашивания беременности

О.В. Михеева ✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉ miheeva-1969@mail.ru

Аннотация

Частота преждевременных родов (ПР) в мире – 6–12%. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению возможностей диагностики и прогнозирования ПР, в настоящее время не существует методов, обладающих абсолютной диагностической или прогностической ценностью.

Материалы и методы. На базе ГУЗ «Перинатальный центр» был разработан и применен с 2003 г., дополнен в 2010 г. метод психотерапевтической диагностики и психокоррекции (МПДП) для диагностики акушерских и неонатальных осложнений, в том числе угрозы невынашивания беременности (УНБ) и ПР, по психотерапевтическим критериям и проведения психокоррекции патологического состояния женщины.

Результаты и обсуждение. МПДП позволяет распознать патологическое состояние при нарушениях, связанных с беременностью, родами, с рождением новорожденного, особенно на ранних стадиях развития отклонений, когда возникшие нарушения невозможно выявить стандартными методами обследования, помогает вскрыть причину патологических изменений, особенно в тех случаях, когда отсутствует значимый лечебный эффект от проводимой стандартной терапии, провести психотерапевтическую коррекцию патологического состояния в сторону, благоприятную для матери, плода, новорожденного, в том числе снизить последствия в случае наступивших ПР. Преимущество МПДП – быстрота, отсутствие различной аппаратуры. Проведение диагностики уже включает беременную, роженицу, родильницу в коррекцию ее состояния, может проводиться в экстренных, плановых и экстремальных ситуациях, перед и во время операции, в случае начавшегося кровотечения, острой гипоксии плода и других случаях. МПДП основан на субъективной оценке женщиной своего состояния.

Заключение. МПДП может как быть основным методом диагностики и лечения УНБ, так и сочетаться с традиционными лечебно-диагностическими мероприятиями у беременных. МПДП позволяет выявлять акушерские и неонатальные осложнения, в том числе на ранних стадиях их развития, еще не подтверждаемых стандартными методами обследования, проводить психокоррекцию патологического состояния. Субъективная оценка женщиной своего состояния позволяет распознать ранние признаки нарушений и применить соответствующее лечение и психокоррекцию в МПДП. Отсутствие ранее выявляемых психотерапевтических критериев при проведении повторных МПДП свидетельствует об эффективности лечения УНБ и отсутствии акушерских и неонатальных осложнений в дальнейшем.

Ключевые слова: психотерапевтическая диагностика, группы риска, скрининговое обследование беременных, психотерапия угрозы невынашивания, диагностика акушерских и неонатальных осложнений.

Для цитирования: Михеева О.В. Психотерапевтическая диагностика и психокоррекция как метод диагностики и лечения угрозы невынашивания беременности. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 33–41. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00457

Psychotherapeutic diagnosis and psychocorrection as a method for diagnosis and treatment of threatened miscarriage

Olga V. Mikheeva ✉

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉ miheeva-1969@mail.ru

Abstract

The global prevalence of preterm labor (PL) is 6-12%. Despite the large number of studies focused on exploring the options for diagnosis and prevention of PL, there are currently no methods of absolute diagnostic or prognostic value.

Methods. The authors of the paper have developed a psychotherapeutic diagnosis and psychocorrection method (PDPM) for the diagnosis of obstetric and neonatal complications, including threatened miscarriage (TM), PL based on psychotherapeutic criteria and for psychocorrection of women's disorders, which have been used since 2003 and was amended in 2010, at the Perinatal Center in Saratov.

Results and discussion. PDPM makes it possible to recognize the disorders in individuals having abnormalities associated with pregnancy and labor, especially at the early stage of the disorder development, when the emerging disorder cannot be detected by standard assessment methods, helps to find the cause of pathological changes, especially in cases when the use of standard therapy has no significant therapeutic effect, perform psychotherapeutic correction of the disorder in the way most positive for mother, fetus, and the newborn, including reducing the consequences in cases of preterm labor. The advantages of PDPM are rapidity, the lack of various equipment, the fact that the diagnosis engages a pregnant woman, puerpera in adjustment of her condition, the fact that PDPM can be used in emergency, stationary, and extreme situations, before and after surgery, in cases of hemorrhage, acute intrauterine hypoxia, and in other cases. PDPM is based on the woman's subjective assessment of her condition.

Conclusion. PDPM can be the main method for diagnosis and treatment of TM, obstetric, neonatal complications; the method can also be combined with conventional treatment and diagnosis measures in pregnancy. The lack of the earlier reported psychotherapeutic criteria during repeated application of PDPM suggests the effectiveness of TM treatment and the lack of obstetric and neonatal complications in the future.

Keywords: psychotherapeutic diagnosis, groups at risk, screening of pregnant women, psychotherapy of threatened miscarriage, diagnosis of obstetric and neonatal complications.

For citation: Mikheeva O.V. Psychotherapeutic diagnosis and psychocorrection as a method for diagnosis and treatment of threatened miscarriage. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 33–41 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00457

Введение

Преждевременные роды (ПР) – одна из значимых проблем в охране здоровья матери и ребенка. В современном мире за последние 60 лет не происходит снижения частоты ПР, они составляют 9,5% всех родов и ежегодно завершаются рождением 15 млн недоношенных [1]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 нед и 6 дней (154–259 дней) начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г [2].

В клинической практике у 45–50% женщин не удается установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности. Эти пациентки составляют группу «необъяснимого» невынашивания беременности [3]. Частота невынашивания беременности колеблется от 10 до 25% от общего числа зарегистрированных беременностей у всех женщин репродуктивного возраста, а от 10 до 15% всех первых беременностей терпят неудачу. В России частота самопроизвольного прерывания беременности среди молодых беременных относительно высока и составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей [4]. Отсутствие научных основ не только этиологии, но и патогенеза ПР не позволяет достичь практических результатов ни в профилактике, ни в лечении этого осложнения беременности [2].

Стратегия риска в акушерстве предусматривает выделение групп женщин, у которых беременность и роды могут осложниться нарушением жизнедеятельности плода, акушерской или экстрагенитальной патологией (ЭГП) [5]. В течение многих лет в Российской Федерации выделяют группы риска, в том числе определяющие вероятность развития ПР [6]. Различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на уровень перинатальной заболеваемости и смертности. В их совокупности тяжело определить степень влияния одного фактора на другой, их совместное влияние, возможность синергизма или антагонизма факторов [5]. Как положительная, так и отрицательная оценка прогностической системы до сих пор остается спорной. Только у 10–30% женщин, отнесенных в группы риска, на самом деле наблюдаются те неблагоприятные исходы беременности, которые прогнозировались на основании использования формальной системы учета риска [7]. Несмотря на общеизвестность факторов риска, в настоящее время невозможно предсказать начало родовой деятельности, что связано с многофакторной этиологией ПР [6]. До сих пор остается неясным, почему одни и те же инфекционные агенты в одном случае вызывают тяжелое поражение плода или невынашивание беременности, а в другом – практически не влияют на ее течение [8].

Неразвивающаяся беременность можно рассматривать как мультифакториальное заболевание – результат действия множественных локусов и большого коли-

чества внешних и внутренних факторов. В настоящее время наибольший интерес вызывают генетические, тромбофилические и иммунные факторы, которые являются наименее изученными. Однако объединить эти данные не удастся, так как результаты одних исследований противоречат результатам других [9].

Перед учеными, врачами, мировым сообществом всегда стоит этический вопрос: насколько необходимо вмешиваться в процессы, связанные с сохранением беременности? Сохранять любыми методами или не мешать природным эволюционным механизмам? И где проходит грань, отделяющая естественный отбор от профессионального долга [10]? По нашему мнению, угрозу невынашивания беременности (УНБ) нельзя однозначно считать патологией. Одной из вероятных причин невынашивания является несовместимость матери, отца и ребенка. Причина несовместимости может лежать в глубинных генетических путях формирования эволюционного развития человека. Это является своеобразным защитным механизмом против неполноценного потомства, и природа, не допуская этого, прекращает дальнейшее формирование уже зачатого плода. В этом случае сохранение беременности неэффективно и негуманно.

На протяжении длительного времени ученые многих стран исследуют и пытаются решить с помощью различных методов проблему невынашивания беременности и ПР.

Несмотря на современные достижения в области физиологии, гинекологии и акушерства, повышение научного уровня и использование различных форм психотерапии, психологические проблемы материнства и беременности остаются во многом нерешенными [4].

Цель исследования – разработка метода быстрого эффективного определения диагноза УНБ с установлением причин патологических отклонений от нормы, разработка методики проведения диагностирования и психокоррекции по устранению или снижению патологических последствий, связанных с УНБ, ПР, акушерскими и неонатальными осложнениями.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ГУЗ «Перинатальный центр» за период 2016–2018 гг.

На период исследования перинатальный центр является стационаром 3-го уровня, в нем принимают более 5 тыс. родов в год, что составляет в среднем 20% от всех родов в Саратовской области. Центр имеет в своей структуре стационар, консультативно-диагностическую поликлинику и профилирован по оказанию помощи пациенткам с ЭГП и тяжелыми акушерскими и неонатальными осложнениями, ПР. Стационарная помощь оказывается женщинам с 22 нед беременности [11].

На основании субъективного восприятия женщиной своего состояния были выявлены психотерапевтические критерии (ПК), позволяющие с достаточной степенью достоверности диагностировать различные варианты УНБ, одновременно проводить психокоррекцию

беременных для уменьшения негативных последствий, а порой и полностью нормализовать состояние матери в сторону, благоприятную для развития беременности и рождения ребенка. Это легло в основу метода психотерапевтической диагностики и психокоррекции (МПДП).

ПК могут быть основные, определяющие основное развитие патологических отклонений, дополнительные, указывающие на тяжесть состояния: нарушение сна, страх, тревога, мешающие выполнять привычные действия, боль, не соответствующая клинике заболевания, осложнения [12].

В наших исследованиях мы выделяем 4 варианта УНБ и их сочетания по ведущим ПК и патологическому состоянию в МПДП. Варианты УНБ в МПДП объединяют все известные факторы и причины, вызывающие невынашивание, прерывание беременности: генетические, эндокринные, инфекционные, иммунные, тромбофилические и коагулопатические, гинекологические, экстрагенитальные, психоэмоциональные и др. Деление на варианты УНБ позволяет быстро оценить состояние женщины и провести психокоррекцию. При устранении причины УНБ в МПДП организм естественным образом устраняет последствия, связанные с невынашиванием. В случае УНБ, связанной с «ошибками природы», психотерапия не приводит к пролонгированию данной беременности, но снижает риск акушерско-гинекологических осложнений, психосоматических нарушений для матери, связанных с прекращением беременности. Применение МПДП не требует дорогостоящего оборудования и занимает мало времени, может применяться как в экстренном, так и в плановом порядке, при индивидуальных и групповых формах работы. Метод может использоваться при скрининговом обследовании беременных для диагностики и психокоррекции УНБ, высокого риска ПР и других акушерских и неонатальных осложнений. ПК дают возможность прогнозировать акушерские, неонатальные осложнения, в том числе на ранних стадиях их развития, когда традиционные методы обследования (аускультация, наружный осмотр, ультразвуковое исследование, доплерометрия, кардиотокография плода) еще не позволяют этого сделать. Иногда выявляются не один, а несколько ПК одновременно, указывающих на наличие разных причин формирования патологических состояний у женщины, выраженность УНБ, и в зависимости от этого строится психокоррекция данных состояний.

Психотерапия проводится методом работы с сознанием, основанным на свободном выборе женщины, исключаются все психотерапевтические методы, связанные с воздействием на организм матери и ее психику. Применяются психотерапевтическая беседа, собеседование, упражнения по ощущению ребенка, по работе с болью, тревогой, пустотой, дыхательная гимнастика. При необходимости включаются элементы семейной психотерапии. Групповая форма работы предпочтительнее индивидуальной. Эффективность психокоррек-

ции отслеживается по одновременному исчезновению признаков УНБ и ранее выявляемых ПК при повторных проведениях МПДП.

МПДП чаще всего применялся у пациенток с резистентностью к лечению осложнений течения беременности и/или с высоким риском их возникновения. В исследуемых группах пациентки с ЭГП, хронической внутриутробной гипоксией плода (ХВГП), экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), многоплодной беременностью, центральным предлежанием плаценты встречались чаще, чем в целом по перинатальному центру (ЭГП – 137,2%, ХВГП – 26,7%, ЭКО – 1,4%, двойня – 1,9%, центральное предлежание плаценты – 0,4%).

МПДП обследованы две группы беременных, госпитализированных в перинатальном центре. Первая группа – 51 женщина с угрозой ПР, ложные схватки. Вторая группа – 44 женщины с другими осложнениями беременности до 37 нед, не выставлен диагноз угрозы ПР. С ЭГП 149% беременных – в 1-й группе, 186,4% – во 2-й группе, факторы инфицирования – соответственно 62,7% и 65,9%, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – 60,8% и 63,6%, рубец на матке – 15,7% и 15,9%, синдром задержки развития плода – СЗРП, фетоплацентарная недостаточность – ФПН (ХВГП) – 7,8% и 47,7%, двойня – 7,8% и 11,4%, акушерский пессарий – 5,9% и 2,3%, центральное предлежание – 3,9% и 6,8%, низкая плацентация – 3,9% и 2,3%, ЭКО – 1,9% и 13,6%.

По срокам гестации: 22–27 нед у 25,5% женщин 1-й группы и 27,3% – 2-й; 28–33 нед – соответственно 29,4% и 38,6%; 34–37 нед – 45,4% и 34,1% [11].

Результаты

Проведено 108, 101 индивидуальных и 44, 29 групповых занятий с беременными 1 и 2-й группы соответственно. МПДП выявлялись ПК: дополнительные ПК – 72,5% в 1-й и 72,7% во 2-й группе, что свидетельствует о тяжести состояния пациенток; основные ПК.

- ПК, относящиеся к повышенному тонуусу матки:

1. Тянущие боли, тонус матки. Причина состояния – форсированные действия (84,3% – 1-я группа, 38,6% – 2-я).

2. Ощущение месячных, тонус матки. Причина состояния – нарушение взаимодействия «мать–плод» через «инстинкт», или «ошибка природы» (39,2% – 1-я группа, 20,5% – 2-я). Несмотря на то, что во 2-й группе отсутствовали женщины с диагнозом угрозы ПР, ПК указывали на противоположное.

- ПК, указывающие на гипоксию плода:

3. Связь проявления агрессии с болезненными, более 5 мин, или часто повторяющимися в течении часа кратковременными дискомфортными шевелениями плода, тонусом матки. Причина – состояние агрессии (54,9% – 1-я группа, 50% – 2-я).

4. Жжение, дискомфортные ощущения в области пупка, дергание за пупок (7,8% – 1-я группа, 9,1% – 2-я).

В 1-й группе достаточно высокий процент женщин с признаками, указывающими на гипоксию плода

(54,9%), но при стандартных методах обследования – 7,8%.

- ПК, связанные с нарушением условий формирования плода. Причина – неверные действия женщины или «ошибка природы»:

5. Пропадает ощущение ребенка, когда он не шевелится: «ничего не чувствую», легкость, воздушность, пустота в области матки (82,4% случаев – 1-я группа, 88,6% – 2-я).

ПК выявляет более тяжелое состояние женщины, трудно диагностируемое на ранней стадии развития современными методами обследования. ПК могут сочетаться у одной женщины. Причины патологического состояния – «исключение мужчины», подавление тревоги, конкретное планирование жизни ребенка, «ошибка природы». «Ничего не чувствую» – 41,2% в 1-й группе, 61,4% во 2-й; легкость в животе – 31,4% и 31,8% соответственно; пустота в животе – 21,6% и 29,5%.

6. Отсутствие ощущения беременности (29,4% – 1-я группа, 65,9% – 2-я).

Во 2-й группе у 65,9% женщин пропадало ощущение беременности, что может говорить о невключенности организма в перестройку, связанную с беременностью. В этой группе самый высокий процент женщин с ЭГП, ФПН, СЗРП, ЭКО, с досрочным родоразрешением.

- ПК, указывающие на причину неверных действий женщины:

7. «Исключение мужчины» (54,9% – 1-я группа, 68,2% – 2-я).

8. Отсутствие ощущения тревоги при нарушениях ($\approx 20\%$ пациенток).

9. Постоянные мысли и/или ментальные установки, утверждения (54,9% – 1-я группа, 68,2% – 2-я).

Из осложнений со стороны матери: отслойка плаценты без значительной кровопотери (3,9% – 1-я группа, 2,3% – 2-я; тяжелая преэклампсия, нефропатия 2, 3% – 2-я группа).

В 1-й группе родили преждевременно 7 (13,7%) пациенток, один новорожденный с экстремально низкой массой тела, трое – с низкой массой тела и трое – с массой более 2500 г. Находились в отделении реанимации новорожденных 6 детей, в том числе один на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), из них 5 дышат сами, 3 из последних периодически нуждаются в подаче кислорода. Все дети выписались домой в удовлетворительном состоянии. В этой группе основные ПК: «тянущие боли в сочетании с тонусом матки» в 100% случаев, «исключение мужчины» – 85,7%, пропадало ощущение ребенка – 71,4%, болезненные шевеления – 57,1%, ощущение месячных – 42,9%, мысли – 42,9%, отсутствие ощущения беременности – 14,3%. Дополнительные ПК в 1-й группе – 71,4%.

В 1-й группе (преждевременно родившие) в 57,1% случаев диагностировался ПК, указывающий на гипоксию плода, по истории родов женщинам не выставлялись диагнозы ФПН, СЗРП.

Во 2-й группе, где не было беременных с угрозой ПР (по истории родов), в действительности досрочно родо-

разрешились 12 (27,3%) пациенток и произошел 1 (2,3%) выкидыш у женщины с тяжелой формой преэклампсии. Двое детей (16,7%) на совместном пребывании, в реанимации 10 (83,3%) новорожденных, в том числе 3 (30%) дышат сами, 7 (70%) – на ИВЛ, из последних один умер от порока сердца. Выявлялись ПК: пропадало ощущение ребенка в 100% случаев, «исключение мужчины» – 84,6%, постоянные мысли – 69,2%, болезненные шевеления плода – 61,5%, отсутствие ощущения беременности – 53,8%, тянущие боли – 30,8%, ощущение месячных – 7,7%. Дополнительные ПК во 2-й группе – 76,9%. В дальнейшем 11 детей из 12 выписались домой.

Во 2-й группе в 100% случаев МПДП выявлялся ПК, указывающий на нарушение условий для формирования плода, что, возможно, и явилось причиной досрочного родоразрешения. ПК «тянущие боли в сочетании с тонусом матки» диагностировался МПДП в 30,8% случаев у женщин 2-й группы, но по истории родов в составе этой группы не было пациенток с диагнозом угрозы ПР.

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о несовершенстве существующих методов обследования в акушерстве и о преимуществе МПДП. Во 2-й группе исследуемых беременных, где по истории родов, стандартным методам обследования не диагностировалась УНБ, МПДП выявлялись признаки невынашивания: ПК тянущие боли, тонус матки – 38,6% женщин; ПК ощущение месячных, тонус матки – 20,5%; ПК состояние агрессии в сочетании с повышенным тонусом матки, болезненными шевелениями плода более 5 мин или кратковременными дискомфортными шевелениями плода, но часто повторяющимися в течение часа, – 50%.

При оценке внутриутробного состояния плода признаки ХВГП в стандартных методах обследования диагностировались в 1-й группе в 7,8% случаев; с помощью МПДП по ПК в 54,9% случаев у преждевременно родивших в 1-й группе – связь агрессии с болезненными более 5 мин или часто повторяющимися в течении часа дискомфортными шевелениями плода, повышенным тонусом матки. Последние данные свидетельствуют о более высоком риске ПР и неонатальных осложнений в 1-й группе. ПК жжение, дискомфортные ощущения в области пупка, дергание за пупок (7,8% – в 1-й группе, 9,1% – во 2-й) свидетельствует о высоком риске возникновения острой гипоксии плода, о возможных неонатальных осложнениях, где потребуются более внимательное отношение медицинского персонала, лечебные мероприятия, проведение психокоррекции патологического состояния женщины, связанной с проявлением агрессии. МПДП позволяет диагностировать нарушения условий формирования плода, что часто связано с различными акушерскими и неонатальными осложнениями в зависимости от преморбидных особенностей личности беременной и сочетания ПК: замершая бере-

менность, СЗРП, преэклампсия, УНБ, трудно поддающаяся медикаментозной коррекции, привычное невынашивание, внутриутробные пороки развития плода, ФПН 2 и 3-й степени, центральное предлежание плаценты, – что часто является причиной наступления ПР, гипотонических кровотечений, неонатальных осложнений, обострения ЭГП.

Причиной нарушения условий формирования плода может быть как «ошибка природы», так и неверные действия беременной, о чем указано выше в результатах исследования. Как правило, диагностика стандартными методами обследования на ранней стадии развития осложнений затруднена из-за невозможности выявить «состояние пустоты» в месте, где развивается плод, так как при этом могут не выявляться признаки внутриутробного страдания плода, его гипоксия. Это может составлять группу «необъяснимых перинатальных потерь». Нарушение условий формирования плода на ранней стадии развития может выявляться с помощью МПДП, основанного на субъективной оценке женщиной своего состояния. Именно субъективная оценка женщиной своего состояния позволяет нам распознать ранние признаки нарушений и применить соответствующее лечение и психокоррекцию в МПДП. ПК, связанные с нарушением условий формирования плода, выявлялись в 82,4% случаев в 1-й группе, 88,6% – 2-й группе, что свидетельствует о высоком риске акушерских и неонатальных осложнений в обеих исследуемых группах. ПК отсутствие ощущения беременности выявляется в обеих группах, но в 2,2 раза чаще во второй, чем в первой. При сохранении ПК во время родоразрешения, как правило, наблюдаются неонатальные осложнения на фоне субъективно нормально протекающей беременности у женщины. Это также составляет группу «необъяснимых неонатальных осложнений» и часто приводит к обвинению медицинского персонала, участвующих в родоразрешении. Во 2-й группе самый высокий процент женщин с ЭГП, ФПН, СЗРП, ЭКО, с досрочным родоразрешением. В обеих группах МПДП выявлялся одинаково высокий процент дополнительных ПК, не выявляющихся отдельно от основных ПК: страх, тревога, мешающие привычным действиям, нарушение сна, в отдельных случаях – боль, не соответствующая клинике заболевания, осложнения. Дополнительные ПК (72,5% – 1-я группа, 72,7% – 2-я) свидетельствуют о тяжести состояния пациенток.

Проводилась психотерапевтическая работа МПДП в обеих группах. В 1-й группе родили преждевременно 7 (13,7%) женщин, в том числе один новорожденный с экстремально низкой массой тела. Все дети выписались домой в удовлетворительном состоянии. В этой группе у женщин выявлялось сочетание ПК, различных вариантов УНБ, в том числе нарушения условий формирования плода в 71,4% случаев, указывающих на высокий процент гипоксии плода, – 54,7%. Во 2-й группе, где не было, по истории родов, беременных с угрозой ПР, досрочно родоразрешились 12 (27,3%) пациенток и произошел 1 (2,3%) выкидыш у женщины с тяжелой фор-

мой преэклампсии. Десять (83,3%) из двенадцати новорожденных после рождения нуждались с интенсивной терапией и реанимации, 3 (30%) из них находились на ИВЛ, где один ребенок умер с диагнозом «порок сердца». В дальнейшем 11 детей выписались домой. Нарушение условий формирования плода выявлялось в 100% случаев, признаки повышенного тонуса матки и ощущение тянущих болей – 30,8%, ощущения, напоминающие начало месячных – 7,7%, болезненные шевеления плода более 5 мин или часто повторяющиеся дискомфортные шевеления плода в течение часа на фоне проявления агрессии – 61,5%. Результаты свидетельствуют, что в этой группе у 61,5% беременных мы можем диагностировать признаки гипоксии плода, используя современные методы обследования, а в 38,5% случаев осложнения со стороны плода невозможно оценить с помощью современных методов обследования.

По нашему мнению, в основе всех акушерских, неонатальных осложнений, психических нарушений во время беременности, обострения ЭГП лежит нарушение целостности системы: мать – отец – плод (новорожденный) – высшее (природа) – окружающий мир (семья, люди). Целостность системы образуется под влиянием доминанты беременности (гестационной доминанты) и поддерживается ею на всем протяжении беременности, родов, грудного вскармливания как необходимость для полноценного формирования, рождения, развития новой жизни.

Нарушение единства проявляется разрывом связей между участниками (элементами) системы, образованием границ, разделенности внутри системы. Нарушение целостности системы приводит к ухудшению условий, а порой и невозможности нормального развития, формирования плода, рождения и дальнейшей жизни новорожденного. Возникают нарушения, осложнения беременности, которые в какой-то момент устраняют «быстротечную» потерю беременности, компенсируют нарушенные условия формирования плода и служат своеобразной подсказкой для изменения и устранения причин разделенности.

В соответствии с нарушениями целостности системы формируются разные патологические состояния или их сочетания в зависимости от причины их формирования.

Классификация УНБ по причинам формирования патологических состояний

Патологические состояния УНБ:

1. Форсированные действия, в том числе направленные на ускоренное формирование, развитие и рождение ребенка. Когда желания, действия женщины направлены на ускоренное развитие событий.

2. Агрессия как состояние. Фиксированное состояние, постоянное проявление агрессии или повторные кратковременные вспышки агрессии в течении часа, сопряженные с повышенным тонусом матки и/или дискомфортными шевелениями плода.

3. 3. Нарушение единства (связи) матери и ребенка, в том числе через «инстинкт». При нарушенном взаи-

модействии с плодом (ребенком) беременная отвергает, подавляет чувствительность к инстинктивным проявлениям в организме, позволяющим ощущать его, через инстинкт.

4. Нарушение условий формирования плода:

- ментальные установки, программы, как должен развиваться, рождаться ребенок и каким он должен быть;
- закрытость по отношению к окружающему миру;
- появление границ в отношении с отцом ребенка;
- подавление, устранение тревоги.

ПК помогают быстро выявить наличие или отсутствие патологического состояния беременной, найти причины УНБ и наметить дальнейший путь для проведения психокоррекции.

ПК УНБ в зависимости от вариантов патологических состояний:

1. Форсированные действия. ПК: повышенный тонус матки, сопровождающийся тянущими болями внизу живота и/или в пояснице.

2. Агрессия как состояние. ПК: повышенный тонус матки, сочетающийся с болезненными, дискомфортными шевелениями плода продолжительностью более 3–5 мин или частыми кратковременными болезненными ощущениями (менее 3 мин) шевелениями плода в течение часа. Возникают на фоне или следуют сразу после проявления злости, агрессии, состояния борьбы у беременных. О тяжести проявления, в том числе на маленьких сроках, говорят дискомфортные, болезненные ощущения в области пупка, болезненные дергания за пупок у беременных.

3. Нарушение единства связи матери и ребенка. ПК: повышенный тонус матки, сочетающийся с дискомфортными ощущениями, как при месячных.

4. Нарушения условий формирования плода. ПК: беременная перестает ощущать ребенка, когда он не шевелится, как будто в животе ничего нет, чувствует ощущение легкости, воздушности, пустоты в животе в любом из его квадрантов. Ощущение «пустоты» в месте, где развивается ребенок. В отдельных случаях, по нашим данным, у 18% обследуемых женщин, субъективно ощущающих пустоту в животе, выявляется еще один ПК: монотонные шевеления плода.

Форсированные действия, в том числе направленные на ускоренное формирование, развитие и рождение ребенка. Сопровождаются повышенным тонусом матки и дискомфортными тянущими, а порой и болезненными ощущениями внизу живота, пояснице, боках. Косвенным подтверждением внутреннего состояния «форсированных действий» могут служить проявления женщины, которая в различных жизненных ситуациях торопится, и это является основным принципом ее жизни. А раз это принцип, то это будет проявляться во всей жизнедеятельности женщины, в том числе и в вынашивании ребенка. Примером может служить желание беременной быстрее встретиться с ребенком, начать ухаживать за ним, которое сопровождается ее действиями: представляет ребенка снаружи или уже родившимся в будущем. Не всегда врачи без соответ-

ствующего расспроса могут выявить УНБ, если беременная на приеме у специалиста не находится в описанном состоянии. Выявление ПК в течение 1 мес может привести к выкидышу или ПР. А после 37 нед наличие ПК затрудняет вступление женщины в роды, а в самих родах приводит к нарушению сократительной деятельности матки, в том числе дискоординированной родовой деятельности, длительным родам, сильным болевым ощущениям, усталости роженицы. Для правильной оценки состояния женщины не всегда достаточно знать, что женщина хочет что-то сделать быстрее – важно оценивать ее действия в этом направлении, в ее мыслях, образах, поведении. Об этом могут свидетельствовать выявляемые ПК. Критерий оценивается так: если на фоне повышенного тонуса матки у беременной появляются ощущения тянущих болей внизу живота, пояснице – значит, есть форсированные действия, женщина чрезмерно торопится. Если повышенный тонус матки отсутствует, значит, желания беременной что-то сделать быстрее не превышают возможности организма, отсутствуют действия женщины в этом направлении. Психокоррекция – перестать торопиться совершать действия, при этом все симптомы повышенного тонуса матки, тянущих болей сразу проходят. Даются упражнения по ощущению плода внутри организма [13].

Агрессия как состояние. Проявление эмоциональных реакций, как положительных, так и отрицательных, не несет опасности для плода, так как в самих реакциях нет разделенности [14]. Поэтому мы различаем реакцию агрессии и состояние агрессии у беременных. Реакция агрессии – естественная кратковременная, однократная эмоциональная реакция у беременных, рожениц, родильниц на те или иные события, состояния в организме. Она не приносит отрицательного влияния на мать, плод, новорожденного, не сопровождается повышенным тонусом матки, дискомфортным шевелением плода. При возникновении стрессовой ситуации, при сохранении связи матери и плода, женщины через эмоциональные проявления снимают напряжение, кричат, плачут, переживают, что способствует возвращению нормального состояния.

Состояние агрессии вызывает патологическое состояние у беременных, сопровождается повышением тонуса матки, дискомфортным шевелением плода и/или ощущением дискомфорта в области пупка, дергания за пупок в момент проявления агрессии или сразу после ее окончания. Вследствие этого появляются признаки УНБ, острой и/или хронической гипоксии плода, ФПН степени 1А, возможна антенатальная, интранатальная гибель плода.

По нашему мнению, определяются возможные причины формирования состояния агрессии у беременных:

- Нарушение естественного состояния жизни – нарушение целостности системы «мать – отец – плод – высшее – окружающий мир». Отношения и действия женщины, ведущие к разделенности с ребенком, окружающим миром (искусственно построенная разделенность), негативное отношение к изменениям психики,

стремление жить по-старому, как до беременности, для современного человека – искусственно построенная жизнь, не приносящая удовлетворения.

- Накапливание напряжения:

- принцип борьбы, доминирования в отношениях;

- чрезмерное сдерживание, волевое подавление эмоций (неправильное отношение к эмоциональным реакциям приводит к разделенности между матерью и тем, на кого они направлены, к накапливанию того состояния, в котором произошла разделенность);

- алчность (перебор) – алчность наоборот (недобор), неумение пользоваться чувством меры.

В «естестве» и любви нет состояния агрессии и злости.

Болезненные, неприятные шевеления говорят о нарушении гармонии между матерью и ребенком и о том, что формируются неблагоприятные условия для развития плода, нарушаются гармоничные взаимодействия жизненно важных систем ребенка в целом, что проявляется нарушением сердцебиения и гипоксией [14]. И это мы можем диагностировать.

Нарушение взаимодействия матери и плода, когда он не шевелится или находится в состоянии покоя. Характерно на ранних сроках беременности, когда еще нет движений у плода, а также с 35 нед, когда идет активная подготовка организма матери и плода к родам и требуется особое внимание женщины к плоду. Сочетается с повышенным тонусом матки и ощущениями, напоминающими начало месячных. Возможно, это свидетельствует о некотором дисбалансе в гормональном фоне, по нашему мнению, связанном с нарушениями связи «мать–отец–плод». Психокоррекция направлена на восстановление связи «мать–отец–плод», которая в норме поддерживается доминантой беременности через изменение психического состояния, проявляющееся открытостью женщины ко всему тому, что ее окружает, сверхчувствительностью, появлением более сильного притяжения в паре мать–отец, «прибытком любви» при принятии отца и согласия с зачатием ребенка. Возникающие умеренная тяжесть, напряжение, боль в области матки (верх, низ живота, левый, правый бок, пояснично-крестцовый отдел) без признаков повышенного ее тонуса и других нарушений не говорит в пользу УНБ, а свидетельствует о нарушении связи «мать–отец–плод» и возможности исправить это. Здесь важно понимать, что не все существующие различные взаимодействия матери и ребенка приводят к устранению УНБ. Например, преимущественное взаимодействие беременной с плодом через желание (сверхжелание) иметь ребенка или образное представление ребенка, ментальная конкретизация черт ребенка приведет к нарушениям связи между матерью и плодом, так как здесь появляется разделенность между матерью и «реальным» плодом с концентрацией на себе при сверхжелании. В противовес взаимодействию с внутриутробно развивающимся ребенком через ощущения его матерью внутри живота свидетельствует о норме.

По нашему мнению, взаимодействие через ощущения и приводит к естественному изменению гормонального

фона и нормализации состояния матери и плода. Необходимо чувствовать ребенка на всем протяжении беременности, родов, вне зависимости от того, шевелится он или нет. В этом помогают инстинктивные проявления в организме: ощущение тяжести, скованности, напряженности, легких болевых или неприятных ощущений в области, где развивается ребенок. При этом повышенный тонус матки отсутствует. И если «инстинкт» помогает восстановить связь между ребенком и матерью, почувствовать ребенка, то все болевые ощущения уходят. Но если женщина искусственно пытается освободиться от этой боли и неприятностей, то фактически беременная начинает отторгать ребенка, и возникает УНБ [13].

Нарушение условий формирования плода. Ощущение «пустоты» в месте, где развивается ребенок. Это патологическое состояние может носить как постоянный, так и периодический характер, но свидетельствует о том, что не происходит должное формирование условий для внутриутробно развивающейся жизни. Может выявляться при наличии у плода внутриутробных пороков развития, но может диагностироваться и без данного нарушения в случае задержки внутриутробного развития плода, истмико-цервикальной недостаточности, УНБ, не поддающейся медикаментозной коррекции, при ФПН 2–3-й степени, патологии прикрепления плаценты, преэклампсии, антенатальной гибели плода, замершей беременности. Беременную просят почувствовать ребенка или область матки (вверх, низ, центр живота, левый, правый бок, пояснично-крестцовый отдел позвоночника) попеременно, где может субъективно ощущаться пустота: от «ничего не чувствую», легкости, воздушности до пустоты. ПК выявляется в беседе с беременной: «Что вы чувствуете, когда ребенок шевелится и когда он находится в состоянии покоя?» Если женщина периодически чувствует ощущение пустоты, легкости, воздушности, пропадает ощущение ребенка, находящегося в покое, то оценка данного критерия положительна. При сохранении критерия в момент родов наблюдаются осложнения со стороны плода и/или новорожденного, в раннем неонатальном периоде часто новорожденному применяются реанимационные мероприятия, ИВЛ, не исключаются перинатальные потери. Следует отметить, что беременные не обращают внимания на данный симптом, вовремя не обращаются за помощью, так как в большинстве случаев пустота не является болезненным ощущением. И для врача есть трудности в диагностике этого состояния, так как в большинстве случаев признаки гипоксии плода могут выявляться только в поздних периодах и при наличии ФПН 2 и 3-й степени. В остальных случаях осложнений течения беременности при нарушении условий формирования плода признаки гипоксии не выявляются. И в качестве гипотезы можно предположить те необъяснимые перинатальные потери, встречающиеся в акушерской практике. Но необъяснимый страх и усиление тревоги вследствие нарушений могут насторожить женщину и заставить обратиться к врачу.

В большинстве случаев нарушение условий формирования плода поддается изменению в благоприятную сторону, но требует более длительной терапии по обнаружению и устранению его причины и изменению образа жизни беременной. Несмотря на возможность экстренно повлиять на эту ситуацию через упражнения, временно улучшить состояние матери и ребенка, отсрочить наступающие нарушения, требуется устранение причины, в противном случае через некоторое время все возвращается назад, вновь выявляются ПК. Ребенок может продолжать нормально развиваться при устранении причин. Исключением являются уже случившиеся изменения – пороки развития плода, но даже в этом случае, работая с патологическим состоянием женщины, можно уменьшить риск осложнений, связанных с патологией. Нужно помочь женщине вернуться в то естественное состояние жизни, при котором создаются условия для развития и дальнейшей жизни новорожденного.

Даются упражнения по ощущению ребенка внутри живота, по принятию «инстинктивной боли» (физической, душевной). Подавление, исключение боли, тревоги может также приводить к формированию данного случая. Показана семейная психотерапия, при невозможности проведения выясняется отношение женщины к отцу ребенка, при дисгармоничных отношениях проводится психокоррекция [13].

Заключение

МПДП позволяет проводить диагностику УНБ вне зависимости от этиологии и патогенеза возникновения невынашивания, выявлять акушерские и неонатальные

осложнения, в том числе на ранних стадиях их развития, не подтверждаемые стандартными методами обследования. Субъективная оценка женщиной своего состояния позволяет нам распознать ранние признаки нарушений и применить соответствующее лечение и психокоррекцию. Одновременно с диагностикой необходимо проводить психокоррекцию патологического состояния женщины, сопряженного с УНБ, высоким риском ПР и другими осложнениями беременности, по ПК. Необходимо проведение скринингового обследования беременных для выявления ранних и скрытых от диагностики нарушений. Раннее выявление изменений позволяет более эффективно проводить психокоррекцию.

МПДП позволяет более точно определить состояние матери, плода, чем существующие методы в акушерстве, провести психокоррекцию состояния женщины, уменьшить, а в отдельных случаях и предотвратить акушерские и неонатальные осложнения.

Оценкой эффективности лечения служит исчезновение ПК при повторных проведениях МПДП. Следует отметить, что при наличии ПК медикаментозные способы лечения малоэффективны [15].

Автор статьи выражает благодарность Анатолию Сергеевичу Толкачеву за помощь в разработке и применении метода психотерапевтической диагностики и психокоррекции и заведующему кафедрой кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Владимиру Эрнстовичу Медведеву за поддержку в данном направлении.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Мудров В.А., Зиганшин А.М., Яшук А.Г. и др. Возможности диагностики и прогнозирования преждевременных родов на современном этапе. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(1):47-59. DOI: 10.17816/KMJ2021-47
- Mudrov V.A., Ziganshin A.M., Yashchuk A.G., et al. Possibilities of diagnosis and prediction of premature birth at the present stage. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(1):47-59. DOI: 10.17816/KMJ2021-47 (in Russian).
- Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В. и др. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27-37. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37
- Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., et al. Preterm birth is an unsolved problem of the 21st century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):27-37. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37 (in Russian).
- Макаров И.О. Выкидыши беременности. SonoAce Ultrasound. Режим доступа: <https://www.medison.ru/si/art225.htm>
- Makarov I.O. Miscarriage. SonoAce Ultrasound. Available at: <https://www.medison.ru/si/art225.htm> (in Russian).
- Gabrielyan AR, Arsenyan AS, Magomedova ZM, Smbatyan SM. Psychological Features Of Pregnant Women With The Threat Of Termination: Analysis Of The Problem (Literature Review). *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 2023;14(Special):446-50. DOI: 10.47750/pnr.2023.14.S01.50
- Акушерство. Учебник. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Obstetrics. Tutorial. Ed. by V.E. Radzinsky, A.M. Fuks. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v 2.0. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017.
- Radzinsky V.E. Obstetric aggression v 2.0. M.: Publishing house of the Status Praesens Journal, 2017 (in Russian).
- Belanger BG, Lui F. Embryology, teratology TORCH. In: Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
- Пансатова Д., Абдуллаев Д., Насимова Г., Ибрагимова С. Проблема неразвивающейся беременности в современном акушерстве (обзор литературы). *Вестник врача*. 2013;1(1):120-5.
- Pansatova D., Abdullaev D., Nasimova G., Ibragimova S. The problem of non-developing pregnancy in modern obstetrics (literature review). *Vestnik Vrachei*. 2013;1(1):120-5. (in Russian).
- Радзинский В.Е., Майскова И.Ю. Контраверсии невмешательства. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2014;2(19):32-7.
- Radzinsky V.E., Maiskova I.Yu. Contraversions of non-intervention. StatusPraesens. *Gynecology, obstetrics, infertile marriage*. 2014;2(19):32-7 (in Russian).
- Михеева О.В., Толкачев А.С. Психотерапия на пути вскрытия причин, диагностики и коррекции невынашивания, осложненной беременности, приводящих к досрочному родоразрешению. ПМПА. Сборник тезисов Международного конгресса «Эволюция и интеграция в психотерапии. Психотерапия в сохранении здоровья населения». 31 мая – 1 июня 2018 г. СПб. Режим досту-

- па: https://docs.wixstatic.com/ugd/3f8613_614141f6b7ae444b8bb86cd9ff85e472.pdf
- Mikheeva O.V., Tolkachev A.S. Psychotherapy on the way to revealing the causes, diagnostics and correction of miscarriage, pregnancy complications leading to premature delivery. PMPA. Collection of abstracts of the International Congress "Evolution and integration in psychotherapy. Psychotherapy in maintaining public health." May 31 - June 1, 2018 St. Petersburg. Available at: https://docs.wixstatic.com/ugd/3f8613_614141f6b7ae444b8bb86cd9ff85e472.pdf (in Russian).
12. Михеева О.В., Архангельский С.М., Толкачев А.С. Диагностика и психокоррекция расстройств, связанных с рождением и смертью. Петербургский клинический форум «Психосоматическая медицина и психотерапия в клинике внутренних болезней». Международный конгресс «Интеграция и эволюция в психотерапии. Роль и место психотерапии, психофармакотерапии в лечении психических, психосоматических и сексуальных расстройств. Виды организационных моделей оказания помощи». XII Международный конгресс «Психосоматическая медицина – 2017»: труды. СПб.: Человек, 2017.
 - Mikheeva O.V., Arkhangelsky S.M., Tolkachev A.S. Diagnostics and psychocorrection of disorders associated with birth and death. St. Petersburg Clinical Forum "Psychosomatic Medicine and Psychotherapy in the Clinic of Internal Diseases". International Congress "Integration and Evolution in Psychotherapy. The Role and Place of Psychotherapy, Psychopharmacotherapy in the Treatment of Mental, Psychosomatic and Sexual Disorders. Types of Organizational Models of Assistance". XII International Congress "Psychosomatic Medicine - 2017": Proceedings. St. Petersburg: Chelovek, 2017 (in Russian).
 13. Михеева О.В., Архангельский С.М., Толкачев А.С. Психодиагностика и психокоррекция беременных с угрозой невынашивания беременности. Материалы 9-й всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции «Амбулаторная и больничная психотерапия и медицинская психология». М., 2011.
 - Mikheeva O.V., Arkhangelsky S.M., Tolkachev A.S. Psychodiagnostics and psychocorrection of pregnant women with the threat of miscarriage. Materials of the 9th All-Russian public professional medical psychotherapeutic conference "Outpatient and hospital psychotherapy and medical psychology". М., 2011 (in Russian).
 14. Михеева О.В., Архангельский С.М., Толкачев А.С., Милютин А.Д. Психотерапевтические аспекты взаимодействия матери и плода. Современные методы психотерапии: материалы ежегод. всеросс. науч.-практ. симп. Под ред. В.И. Курпатов, С.А. Осиповой. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012.
 - Mikheeva O.V., Arkhangelsky S.M., Tolkachev A.S., Milyutin A.D. Psychotherapeutic aspects of interaction between mother and fetus. Modern methods of psychotherapy: materials of the annual. all-Russian scientific-practical. symp. Edited by V.I. Kurpatov, S.A. Osipova. St. Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2012 (in Russian).
 15. Михеева О.В., Толкачев А.С. Психотерапевтическая диагностика во время беременности и родов. Научное издание. Сборник материалов ежегодной конференции «Интеграция и эволюция в психотерапии». Под ред. В.И. Курпатов. СПб.: Человек и его здоровье, 2016.
 - Mikheeva O.V., Tolkachev A.S. Psychotherapeutic diagnostics during pregnancy and childbirth. Scientific publication. Collection of materials of the annual conference "Integration and evolution in psychotherapy". Ed. V.I. Kurpatov. St. Petersburg: Man and his health, 2016 (in Russian).
 16. Михеева О.В., Архангельский С.М., Толкачев А.С., Милютин А.Д. Психодиагностика и психопрофилактика возможных осложнений в акушерстве. Современные методы психотерапии: материалы ежегод. науч.-практ. симп. Под ред. С.А. Осиповой, В.И. Курпатов. СПб.: СПбМАПО, 2011.
 - Mikheeva O.V., Arkhangelsky S.M., Tolkachev A.S., Milyutin A.D. Psychodiagnostics and psychoprophylaxis of possible complications in obstetrics. Modern methods of psychotherapy: materials of the annual scientific-practical symp. Edited by S.A. Osipova, V.I. St. Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2011 (in Russian).
 17. Симоновская Х.Ю., Алеев И.А. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности. Под ред. В.Е. Радзинского. Информационное письмо.
 - Simonovskaya H.Yu., Aleev I.A. Miscarriage: evidence base of dydrogesterone. News of evidence-based medicine dydrogesterone for prevention and treatment of miscarriage. Edited by V.E. Radzinsky. Information letter (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Михеева Ольга Викторовна – преподаватель каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: miheeva-1969@mail.ru; ORCID: 0009-0004-5529-8112

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 15.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Olga V. Mikheeva – lector, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: miheeva-1969@mail.ru; ORCID: 0009-0004-5529-8112

Received: 05.08.2024

Revised: 15.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Значение клинико-динамических параметров пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ на этапе медицинской реабилитации

К.Н. Поплевченков^{✉1}, Т.В. Агибалова¹⁻³, О.Ж. Бузик^{1,3}, А.В. Масякин^{1,4}

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

[✉]poplevchenkov@mail.ru

Аннотация

По данным официальной статистики, ежегодно увеличивается число пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ). При этом эффективность терапии таких расстройств остается на низком уровне.

Цель. Изучение клинических особенностей больных с сочетанной зависимостью от ПАВ в динамике для повышения эффективности реабилитации.

Материал и методы. Обследованы 204 пациента с сочетанной зависимостью от ПАВ, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет, прошедшие стационарное лечение в ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии». Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от сочетаний употребляемых ПАВ. Использованы методы: клинико-психопатологический, анамнестический, психометрический (Визуально-аналоговая шкала патологического влечения к наркотику, шкала оценки депрессии Монтгомери–Асберг, шкала самооценки тяжести депрессии Бека), статистический. Пациенты обследовались на 8–10 и 20–30-й день терапии. Далее за пациентами устанавливалось катамнестическое наблюдение в течение 12 мес. Оценивались их психический статус, качество и длительность ремиссий.

Результаты. У пациентов с сочетанной зависимостью от каннабиноидов и психостимуляторов и алкоголя и психостимуляторов выявлен меньший процент наследственной отягощенности, менее выраженные антисоциальные личностные черты, более низкая интенсивность патологического влечения к ПАВ, особенно поведенческого и аффективного компонентов, по сравнению у больных с сочетанной зависимостью от опиоидов и психостимуляторов и с зависимостью от нескольких ПАВ. Пациенты с сочетанной зависимостью от опиоидов и психостимуляторов и сразу от нескольких ПАВ отличались более короткими ремиссиями.

Заключение. Среди пациентов с сочетанной зависимостью от ПАВ выявлены ассоциации между преморбидными характеристиками больных, клиническими особенностями, качеством и длительностью ремиссий. Это позволит создать персонализированный подход к реабилитации таких пациентов и повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: сочетанная зависимость, клинико-динамические параметры, реабилитация.

Для цитирования: Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Бузик О.Ж., Масякин А.В. Значение клинико-динамических параметров пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ на этапе медицинской реабилитации. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 42–47. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00458

The importance of clinical and dynamic parameters of patients with combined addiction on psychoactive substances at the stage of medical rehabilitation

Konstantin N. Poplevchenkov^{✉1}, Tatyana V. Agibalova¹⁻³, Oleg Zh. Buzik^{1,3}, Anton V. Masyakin^{1,4}

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Moscow, Russia;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴ Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

[✉]poplevchenkov@mail.ru

Abstract

According to official statistics, the number of patients with combined addiction of psychoactive substances increases annually. At the same time, the effectiveness of therapy for such disorders remains at a low level.

Aim. To study the clinical characteristics of patients with combined addiction of psychoactive substances in dynamics to improve the effectiveness of rehabilitation.

Material and methods. 204 patients with combined addiction of psychoactive substances, men and women aged 18 to 50 years, who underwent inpatient treatment at the Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, were examined. The patients were divided into 4 groups addiction on the combinations of psychoactive substances. Methods: clinical-psychopathological, anamnestic, psychometric (Visual-analog scale of pathological drug addiction, Montgomery–Asberg depression assessment scale, Beck depression severity self-assessment scale), statistical. The patients were examined on the 8–10th day and the 20–30th day of therapy. Further, the patients were followed by catamnestic observation for 12 months. Their mental status, quality and duration of remissions were assessed.

Results. In patients with combined addiction of cannabinoids and psychostimulants and alcohol and psychostimulants, a lower percentage of hereditary burden, less pronounced antisocial personality traits, and a lower intensity of pathological attraction to psychoactive substance, especially behavioral and affective components, were revealed compared with patients with combined addiction of opioids and psychostimulants and addiction of several psychoactive substances. Patients with combined addiction of opioids and psychostimulants and several psychoactive substances at once had shorter remissions.

Conclusion. Among patients with combined addiction of psychoactive substances, associations were found between the premorbid characteristics of patients, clinical features and quality, and duration of remissions. This will create a personalized approach to the rehabilitation of such patients and increase the effectiveness of therapy.

Keywords: combined addiction, clinical and dynamic parameters, rehabilitation.

For citation: Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Buzik O.Zh., Masyakin A.V. The importance of clinical and dynamic parameters of patients with combined addiction on psychoactive substances at the stage of medical rehabilitation. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 42–47 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00458

Введение

В последние годы во всем мире меняется состав пациентов наркологического профиля. Несмотря на то, что пациенты с зависимостью от опиоидов по-прежнему преобладают среди наркологических больных, все чаще в поле зрения наркологов попадают пациенты с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ). По данным официальной статистики, пациенты с сочетанной зависимостью от ПАВ занимают второе место среди всех зарегистрированных больных в России [1]. Этому способствует ежегодное появление на незаконном мировом рынке новых ПАВ [2]. При этом отсутствуют эффективные методы терапии таких расстройств. В настоящее время наиболее эффективны при терапии сочетанной зависимости от ПАВ комплексные, поэтапные лечебно-реабилитационные программы, включающие медикаментозную терапию и психотерапевтическое воздействие на больных, работу с родственниками пациента [3, 4]. Разработаны клинические рекомендации Минздрава России, в которых подробно описан алгоритм психотерапевтических методик в рамках реабилитационной программы при синдроме зависимости от ПАВ [5]. При этом, несмотря на достижения современной наркологии, эффективность терапии сочетанной зависимости от ПАВ остается низкой [6].

Цель исследования – изучение клинических особенностей больных с сочетанной зависимостью от ПАВ в динамике для повышения эффективности реабилитации.

Материалы и методы

В исследование были включены 204 больных с диагнозом «F19.2 Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических веществ и использованием других психоактивных веществ. Синдром зависимости» согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), проходившие стационарное лечение в ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии». Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» (заключение №01/18 от 22.02.2018) и соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- диагноз F19.2 по МКБ-10;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет;
- подписанное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения:

- эндогенная психическая патология (шизофрения, шизоаффективные психозы, биполярное расстройство, деменция, эпилепсия);
- декомпенсация неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных болезней;
- открытая форма туберкулеза.

Возрастной диапазон пациентов в исследовании составил $27,8 \pm 5,4$ года. Мужчины составили большую часть – 153 (75%) человека, женщин – 51 (25%) человек. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от сочетаний употребляемых ПАВ:

- 1-я – 67 (33%) пациентов с сочетанной зависимостью от каннабиноидов и психостимуляторов;
- 2-я – 44 (22%) больных с сочетанной зависимостью от опиоидов и психостимуляторов;
- 3-я – 48 (24%) пациентов с сочетанной зависимостью от алкоголя и психостимуляторов;
- 4-я – 45 (22%) больных с сочетанной зависимостью от нескольких ПАВ.

Методы: клиничко-психопатологический, анамнестический, психометрический, статистический. После включения в исследование у пациентов собирались сведения анамнеза жизни и заболевания, оценивался их психический и соматический статус, затем больные получали терапию, направленную на купирование острой симптоматики синдрома отмены ПАВ в течение первых 5–7 дней. На 8–10-й день в отделении медицинской реабилитации у пациентов оценивался их психический статус при помощи клиничко-психопатологического метода. Оценка патологического влечения к наркотику в постабстинентном периоде осуществлялась с помощью Визуально-аналоговой шкалы патологического влечения к наркотику (VAS) [7, 8], для оценки тяжести депрессивных расстройств применялась шкала оценки депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS) [9], для самооценки уровня депрессии использовалась шкала самооценки тяжести депрессии Бека (BDI) [10]. Повторная психометрическая оценка психического статуса больных осуществлялась на 20–30-й день терапии. Далее пациенты проходили амбулаторный этап реабилитации, за ними устанавливалось катамнестическое на-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Число пациентов	67 (33%)	44 (22%)	48 (24%)	45 (22%)	
Вид ПАВ	Каннабиноиды + психостимуляторы	Опиоиды + психостимуляторы	Алкоголь + психостимуляторы	Несколько ПАВ	
Наследственная отягощенность	47 (70%)	35 (80%)	36 (74%)	39 (86%)	0,02
Акцентуации характера	45 (67%)	41 (93%)	36 (75%)	37 (82%)	0,001

Примечание: p – p-value (критерий Хи² Пирсона).

блюдение в течение года. Пациенты ежемесячно осматривались врачом психиатром-наркологом, продолжали групповую и индивидуальную психотерапевтическую работу с психологом. Интенсивность патологического влечения к ПАВ при помощи VAS оценивалась на 3, 6 и 12-й месяц катамнестического наблюдения.

Критерии эффективности проводимой терапии:

- динамика психического статуса пациента, определенная клинико-психопатологическим методом;
- динамика показателей психометрических шкал;
- количество срывов и рецидивов заболевания;
- продолжительность ремиссии.

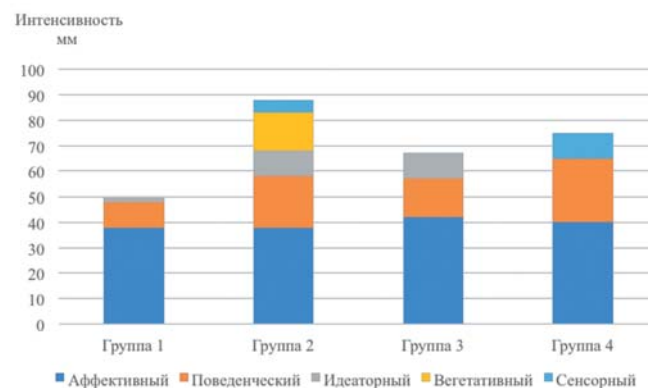
Статистический анализ результатов, выявленных в результате исследования, выполнялся с использованием параметрических и непараметрических методов с применением программ Statistica V10.0 компании StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения выборок измерялась при помощи W-критерия Шапиро–Уилка, исходя из этого подбирался оптимальный метод статистического анализа. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При этом статистическая мощность была более 80%. Доверительный интервал включал интервал значений, в рамках которого находился ожидаемый результат интересующего параметра с вероятностью, равной 95%. При сравнении двух выборок количественных переменных использовались t-тест Стьюдента с поправкой Уэлча на равенство дисперсий и его непараметрический аналог: U-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественное сравнение. Сравнение количественных переменных одновременно ряда выборок производилось с применением параметрического однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога – анализа Краскела–Уоллиса. При анализе количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для результатов, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану и интерквартильный размах.

Результаты

Во всех группах у больных наблюдался высокий процент наследственной отягощенности. Наследственная отягощенность статистически чаще наблюдалась у больных 2 и 4-й групп. У больных всех групп наблюдался значительный процент акцентуаций характера, в

Исследование интенсивности патологического влечения к ПАВ в группах больных при помощи VAS и психопатологического метода.

Investigation of the intensity of pathological attraction to surfactants in groups of patients using a visual analog scale (VAS) and a psychopathological method.



большинстве своем представленный в виде выраженных антисоциальных черт личности. Среди пациентов 2 и 4-й группы значительно чаще встречались выраженные антисоциальные черты, нередко достигающие до уровня расстройства личности (табл. 1).

После купирования синдрома отмены у большинства больных в психическом статусе на первый план вышло интенсивное патологическое влечение к ПАВ. Наибольшая интенсивность патологического влечения к ПАВ наблюдалась у пациентов 2 и 4-й групп. Во всех группах преобладал аффективный компонент патологического влечения к ПАВ. У больных 2 и 4-й групп наряду с аффективным компонентом был наиболее выражен поведенческий и в меньшей степени – идеаторный компонент патологического влечения к ПАВ (см. рисунок).

Аффективный компонент патологического влечения к ПАВ был представлен депрессивными нарушениями разной степени выраженности. Интенсивность депрессивной симптоматики у больных оценивалась при помощи MADRS на 8–10 и 20–30-й день терапии (табл. 2).

Депрессивные расстройства в постабстинентный период, исследованные при помощи MADRS, были выраженными во всех группах (более 15 баллов). Наибольшая интенсивность депрессивной симптоматики наблюдалась у больных 2 и 4-й групп. Клинические проявления аффективных нарушений отличались у больных по группам.

Таблица 2. Динамика депрессивных расстройств в группах больных, исследованных при помощи MADRS
 Table 2. Dynamics of depressive disorders in the groups of examined patients studied using the Montgomery-Asberg scale (MADRS)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Число больных	67	44	48	45	
8–10-й день, баллы	22,46±5,00	25,42±3,04	23,98±3,35	24,77±3,60	0,001
20–30-й день, баллы	19,48±4,84	22,58±3,39	20,68±3,96	21,77±3,97	0,002

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: p (p<0,05) – p-value (тест Краскела–Уоллиса).

Таблица 3. Исследование депрессивных расстройств в группах обследованных больных в постабстинентном периоде при помощи BDI
 Table 3. A study of depressive disorders in groups of examined patients in the post-withdrawal period using the Beck Depression Severity Self-assessment scale (BDI)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Число больных	67	44	48	45	
8–10-й день, баллы	16,85±5,46	19,29±5,29	17,49±5,96	18,41±4,46	0,018
20–30-й день, баллы	13,80±4,90	16,49±5,91	14,38±6,43	15,54±5,19	0,014

Таблица 4. Исследование интенсивности патологического влечения к ПАВ в группах обследованных больных в динамике при помощи VAS
 Table 4. Study of the intensity of PV to surfactants in the groups of examined patients in dynamics using a visual analog scale (VAS)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Число больных	67	44	48	45	
20–30-й день, баллы	26,65±18,27	41,76±17,27	34,47±15,40	34,33±20,81	0,001
1 мес, баллы	9,80±11,85	19,08±15,37	15,00±11,07	18,65±16,65	0,001
3 мес, баллы	5,45±10,35	7,60±9,20	14,73±22,36	14,14±18,37	0,001
6 мес, баллы	3,27±5,60	4,36±10,12	4,68±10,37	5,35±3,56	0,075
12 мес, баллы	1,39±1,85	1,75±4,94	4,09±14,85	2,83±2,29	0,002

У пациентов 1-й группы, с зависимостью от каннабиноидов и психостимуляторов, в структуре аффективных расстройств преобладала тревожно-депрессивная симптоматика. Наряду со сниженным фоном настроения у больных наблюдались тревожно-ипохондрические реакции, сопровождающиеся моторной ажитацией. Ипохондрические переживания были тесно связаны с уровнем тревоги. При купировании тревожной симптоматики наблюдалось уменьшение ипохондрических переживаний. Тревога у данных пациентов нередко доходила до уровня моторной ажитации.

Среди больных 2-й группы, с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов, в структуре аффективных нарушений преобладали дисфорическая симптоматика и тревожные расстройства. Для данных больных был характерен тревожно-злостный фон настроения, тревожные переживания сопровождались мышечным и суставным дискомфортом, стойкой бессонницей. Очень часто отмечались вспышки гнева, сопровождавшиеся нарушением режима отделения, конфликтами с персоналом и досрочным прерыванием лечения.

У больных 3-й группы, с зависимостью от алкоголя и психостимуляторов, преобладала астено-депрессивная симптоматика. Для пациентов была характерна гипостения (повышенная утомляемость, чувство бессилия, общая слабость). Тревожная симптоматика была выражена в меньшей степени, как правило, она усиливалась

в вечернее время и сопровождалась диссомническими расстройствами.

В 4-й группе больных, с зависимостью сразу от нескольких ПАВ, аффективные нарушения были схожи с расстройствами у больных 2-й группы. У больных преобладала депрессивно-дисфорическая симптоматика. Для больных был характерен высокий уровень тревожных расстройств. Часто на фоне повышенной раздражительности отмечались дисфорические вспышки, при которых в поведении начинали преобладать приступы тоскливо-гневливого отчаяния, страх за свое будущее, суицидальные мысли. На первый план начинали выходить поведенческие нарушения в рамках ПВН.

Наилучшая положительная динамика депрессивных расстройств наблюдалась у пациентов 1 и 3-й групп. Депрессивные нарушения у больных 2 и 4-й групп были более выраженными на 20–30-й день терапии.

При самооценке депрессивной симптоматики при помощи BDI показатели были менее выраженными, что связано с желанием большинства больных скрыть истинные переживания и отражает их сниженную критику к своему состоянию и заболеванию, особенно это было выражено среди пациентов 2 и 4-й групп (табл. 3).

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика депрессивных нарушений во всех группах, измеренных при помощи BDI. Умеренная депрессивная симптоматика сохранялась у большинства больных 2 и 4-й групп.

Таблица 5. Длительность ремиссий
Table 5. Duration of remissions

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Число больных	67	44	48	45	
Срывы	42 (63%)	33 (75%)	39 (81%)	32 (71%)	0,05
Рецидивы	39 (59%)	32 (74%)	30 (62%)	31 (70%)	0,05
Ремиссия 3 мес	7 (10%)	9 (20%)	17 (35%)	9 (20%)	0,063
Ремиссия 6 мес	0 (0%)	5 (11%)	5 (10%)	2 (4%)	0,075
Ремиссия 12 мес	48 (72%)	18 (40%)	24 (51%)	16 (37%)	0,05

Интенсивность патологического влечения к ПАВ оценивалось на 20–30-й день терапии и в дальнейшем в течение года в процессе катamnестического наблюдения при контрольных визитах к специалистам (табл. 4).

Необходимо отметить, что быстрее всего интенсивность патологического влечения к ПАВ снижалась у пациентов 1-й группы. Дольше и интенсивнее патологическое влечение к ПАВ сохранялось у большинства пациентов 4-й группы.

При анализе длительности ремиссий обращает на себя внимание больший процент срывов среди пациентов 2, 3 и 4-й групп (табл. 5), при этом во 2 и 4-й группах у наибольшего числа больных срывы привели к рецидиву заболевания. И наоборот, у больных 1 и 3-й групп больший процент срывов привел к меньшему числу рецидивов. Наиболее продолжительных ремиссий (от 6 до 12 мес) удалось достичь больным 1 и 3-й групп. В других группах было больше пациентов с короткими ремиссиями (до 3 мес).

Обсуждение

Традиционно пациенты с сочетанной зависимостью от ПАВ являются тяжело курабельными из-за низкого уровня критического отношения к своему состоянию и заболеванию и тяжелого течения зависимости. Результаты исследования показывают, что среди общего числа пациентов с диагнозом F19.2 по МКБ-10 имеются группы больных, имеющих определенные клинические особенности, которые влияют не только на формирование и течение зависимости, но и на эффективность проводимой терапии в рамках лечебно-реабилитационной программы. В настоящий момент в рамках современного персонализированного подхода к терапии наркологических больных разработаны персонализированный алгоритм подбора психофармакотерапии [11, 12], персонализированный подход к психотерапии и реабилитации наркологических пациентов [13, 14]. Установленные особенности становления и протекания ремиссии у разных групп пациентов с сочетанной зависимостью от ПАВ указывают на необходимость выявле-

ния преморбидных характеристик больных и клинических особенностей пациентов при помощи клинко-психопатологического и психометрического метода с целью формирования дифференцированного подхода к медикаментозному и психотерапевтическому лечению. По опыту предыдущих исследований [15], для формирования персонализированного подхода необходимо выявление биологических маркеров (полиморфных вариантов генов), влияющих на эффективность проводимой терапии.

Заключение

Опираясь на результаты проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Пациенты с сочетанной зависимостью от каннабиноидов и психостимуляторов и алкоголя и психостимуляторов отличаются меньшей наследственной отягощенностью, менее выраженными антисоциальными чертами личности, меньшей интенсивностью патологического влечения к ПАВ и аффективными нарушениями в постабстинентный период и показывают наилучшую динамику стабилизации психического статуса в процессе терапии, что позволяет этим больным быстрее адаптироваться к реабилитационному процессу и добиться более продолжительных ремиссий.

2. Большинству пациентов с сочетанной зависимостью от опиоидов и психостимуляторов и зависимостью от нескольких ПАВ заострение антисоциальных черт личности, интенсивное патологическое влечение к ПАВ и выраженные нарушения психического статуса в постабстинентном периоде не позволили адаптироваться к реабилитации и добиться стойких ремиссий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено за счет бюджетных средств в рамках государственного задания ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения Москвы.

Financing. The study was conducted at the expense of budgetary funds within the framework of the state task of Moscow Scientific and Practical Center of Narcology.

Литература / References

1. Киржанова В.В. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2021–2022 годах. Аналитический обзор. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2024.

1. Kirzhanova V.V. The state and activities of the narcological service in the Russian Federation in 2021–2022. Analytical review. Moscow: Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, 2024 (in Russian).

2. Всемирный доклад о наркотиках. 2023. Режим доступа: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf
World Drug Report. 2023. Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf
3. Брюн Е.А., Духанина И.В., Москвичев В.Г. Реабилитационно-профилактические технологии наркологической помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2007;(4):16-9.
Bryun E.A., Duhanina I.V., Moskvichev V.G. Rehabilitation and preventive technologies of drug treatment. *Healthcare of the Russian Federation*. 2007;(4):16-9 (in Russian).
4. Агибалова Т.В., Нобатова В.Н. Анализ факторов, влияющих на формирование ремиссии у наркологических больных. *Наркология*. 2020;19(12):89-94. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.12.89-94
Agibalova T.V., Nobatova V.N. Analysis of the factors influencing the formation of remission in drug addicts. *Narcology*. 2020;19(12):89-94. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.12.89-94 (in Russian)
5. Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А. и др. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации. *Наркология*. 2019;18(2):3-59. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59
Bryun E.A., Agibalova T.V., Bedina I.A. et al. Mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances. The syndrome of addiction to psychoactive substances. Clinical guidelines. Project. *Narcology*. 2019;18(2):3-59. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59 (in Russian)
6. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Наркология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
Ivanets N.N., Anokhina I.P., Vinnikova M.A. Narcology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
7. Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э. Наркология и аддиктология (№2). Сборник научных трудов. Под ред. В.Д. Менделевича. Казань: РИЦ «Казань», 2004.
Krupitsky E.M., Zvartau E.E. Narcology and addictology (No. 2). Collection of scientific papers. Ed. V.D. Mendelevich. Kazan: RIC "Kazan", 2004 (in Russian).
8. Krupitsky E et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized clinical trial of injectable extended-release naltrexone for opioid dependence. *Lancet* 2011;377(9776):1506-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60358-9
9. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arc General Psychiatry* 1961;4:6:561-71. DOI: 10.1001/arch-psyc.1961.01710120031004
11. Застрожин М., Черников А., Гришина Е. и др. Полиморфизм гена CYP3A5*3 и уровень равновесной концентрации галоперидола при алкогольной зависимости. *Врач*. 2017;(9):52-5.
Zastrozhin M., Chernikov A., Grishina E. et al. CYP3A5*3 Gene polymorphism and haloperidol equilibrium concentration in alcohol dependence. *Doctor*. 2017;(9):52-5 (in Russian).
12. Застрожин М.С., Антоненко А.П., Сорокин А.С. и др. Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина с полиморфизмом CYP2D6*4 у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. *Наркология*. 2018;17(9):61-71. DOI: 10.25557/1682-8313.2018.11.28-36
Zastrozhin M.S., Antonenko A.P., Sorokin A.S. et al. Influence of CYP3A activity on the efficiency and safety of bromodihydrochlorophenyl benzodiazepine (Phenazepam®) in patients with alcoholic composition with alcoholic dependence. *Narcology*. 2018;17(9):61-71. DOI: 10.25557/1682-8313.2018.11.28-36 (in Russian).
13. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Застрожин М.С., Бузик О.Ж. Персонализированная реабилитация пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом полиморфизма генов, контролирующей работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2023;3:200-12. DOI: 10.33920/med-01-2303-05
Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Zastrozhin M.S., Buzik O.Zh. Personalized rehabilitation of patients with psychostimulant addiction, taking into account the polymorphism of genes controlling the serotonin system and neuroplastic brain processes. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2023;3:200-12. DOI: 10.33920/med-01-2303-05 (in Russian).
14. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Бузик О.Ж., Масыкин А.В. Анализ полиморфизма гена SLC6A4 (5-HTTLPR) в зависимости от клинических особенностей и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2024;3:364-74. DOI: 10.33920/med-01-2403-09
Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Buzik O.Zh., Masyakin A.V. Analysis of SLC6A4 (5-HTTLPR) gene polymorphism depending on clinical features and efficacy of therapeutic and rehabilitation measures in patients with psychostimulant addiction. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;3:364-74. DOI:10.33920/med-01-2403-09 (in Russian).
15. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Бузик О.Ж. Персонализированный подход к диагностике и терапии аффективных нарушений у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в процессе реабилитации. *Психическое здоровье*. 2023;18(8):76-9. DOI:10.25557/2074-014X.2023.08.76-79
Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Buzik O.Zh. Personalized approach to the diagnosis and therapy of affective disorders in patients with addiction of psychostimulants during rehabilitation. *Mental health*. 2023;18(8):76-9. DOI: 10.25557/2074-014X.2023.08.76-79 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Поплевченков Константин Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ наркологии». E-mail: poplevchenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5940-8682

Агибалова Татьяна Васильевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ наркологии». E-mail: agibalovatv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1903-5265

Бузик Олег Жанович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ наркологии». E-mail: ozhbuzik@gmail.com; ORCID: 0000-0003-8265-9274

Масыкин Антон Валерьевич – д-р мед. наук, дир. ГБУЗ «МНПЦ наркологии». E-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-9614-7343

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 07.08.2024

Принята к публикации: 08.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konstantin N. Poplevchenkov – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Narcology. E-mail: poplevchenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5940-8682

Tatyana V. Agibalova – Dr. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Narcology. E-mail: agibalovatv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1903-5265

Oleg Zh. Buzik – Dr. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Narcology. E-mail: ozhbuzik@gmail.com; ORCID: 0000-0003-8265-9274

Anton V. Masyakin – Dr. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Narcology. E-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-9614-7343

Received: 05.08.2024

Revised: 07.08.2024

Accepted: 08.08.2024



Диссоциативный мутизм, тетрапарез и роль невыявленной психотравмы. Случай Искандера Х.

В.Д. Менделевич✉, М.К. Нестерина, Е.Г. Менделевич, Р.И. Давлетшина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

✉mendelevich_vl@mail.ru

Аннотация

В статье приведен уникальный клинический случай двадцатилетнего пациента Искандера, в клинической картине заболевания которого сочетались диссоциативный мутизм и функциональный тетрапарез. Заболевание развилось остро, манифестировало с «панической атаки», и в дальнейшем в течение года состояние оставалось неизменным – пациент не мог самостоятельно передвигаться (только на инвалидном кресле-каталке), не мог себя обслуживать, речь отсутствовала полностью. Все попытки выявить психотравмирующие события или травматический опыт в преморбиде не дали результата. В статье на основании обзора литературы анализируется возможность формирования диссоциативных (функциональных) расстройств вне связи с психотравматизацией. Отмечается, что в соответствии с современными научными взглядами взаимосвязь между диссоциативными расстройствами и психической травмой не является доказанной и очевидной. Однако остается непроясненным вопрос: если не психотравма, то что в таком случае вызывает функциональные (диссоциативные, конверсионные) расстройства.

Ключевые слова: диссоциативные расстройства, конверсионные расстройства, функциональные неврологические расстройства, диссоциативный мутизм, функциональный тетрапарез, психотравматический опыт, травматическая привязанность.

Для цитирования: Менделевич В.Д., Нестерина М.К., Менделевич Е.Г., Давлетшина Р.И. Диссоциативный мутизм, тетрапарез и роль невыявленной психотравмы. Случай Искандера Х. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 48–55. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00459

Dissociative mutism, tetraparesis and the role of unidentified psychotrauma. The case of Iskander H.

Vladimir D. Mendelevich✉, Maria K. Nesterina, Elena G. Mendelevich, Reseda I. Davletshina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

✉mendelevich_vl@mail.ru

Abstract

The article presents a unique clinical case of a twenty-year-old patient, Iskander, whose clinical picture of the disease combined mutism and functional tetraparesis. The disease developed acutely, manifested itself with a “panic attack” and subsequently throughout the year the condition remained unchanged – he could not move independently (only in a wheelchair), there was no speech. All attempts to identify traumatic events or traumatic experiences have failed. Based on a review of the literature, the article analyzes the possibility of the formation of dissociative (functional) disorders without connection with psychological traumatization. It is noted that, in accordance with modern scientific views, the relationship between dissociative disorders and mental trauma is not proven and obvious. However, it remains unclear – if not psychological trauma, then what in this case causes functional (dissociative, conversion) disorders?

Keywords: dissociative disorders, conversion disorders, functional neurological disorders, dissociative mutism, functional tetraparesis, psychological traumatic experience, traumatic attachment.

For citation: Mendelevich V.D., Nesterina M.K., Mendelevich E.G., Davletshina R.I. Dissociative mutism, tetraparesis and the role of unidentified psychotrauma. The case of Iskander H. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 48–55 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00459

Диссоциативный мутизм, в отличие от селективного, относится к кругу казуистических для психоневрологии случаев. За последние 45 лет опубликовано всего восемь научных статей с описанием данного клинического феномена [1–8]. В современных классификациях селективный мутизм относится к расстройствам тревожного спектра [9], тогда как диссоциативный – к конверсионным [10]. Еще более редким является сочетание диссоциативного мутизма с иными диссоциативными расстройствами, например двигательными. Ниже приводится клинический случай двадцатилетнего пациента Искандера¹, наблюдавшегося неврологами в стационарах и для уточнения диагноза направленного к психиатрам, но отказавшегося от госпитализации.

Клинический случай

Искандер Х., 20 лет. Жалобы на состояние здоровья в основном излагает мать, сам пациент показывает записанный им на смартфон текст. Пациент жалуется на слабость во всем теле, в руках и ногах, невозможность самостоятельно передвигаться и полноценно ухаживать за собой, неспособность удерживать голову в вертикальном положении, приступы нехватки воздуха, затрудненного дыхания, учащенного сердцебиения, загрудинной боли, сопровождающиеся побледнением и похолоданием конечностей. Речь отсутствует, пациент не пытается что-либо произнести, при этом активно не предъявляет жалоб на невозможность говорить. Общается исключительно при помощи письма, печатая текст в смартфоне. Основные жалобы предъявляются мате-

¹Имя изменено.

рю пациента, опекающей и беспокоящейся за него и перевозящей сына на кресле-каталке для инвалидов.

Анамнез жизни. Родился в районном центре от первой желанной беременности, протекавшей благополучно, единственный ребенок в семье. Масса тела при рождении 2450 г, рост 58 см. Был выписан из родильного дома на 4-е сутки. Стал держать голову в 3 мес, гулить начал в месяц, самостоятельно сидеть – в 7 мес, первые шаги – в 8 мес, фразовая речь – в год и 4 мес. В раннем детском возрасте в развитии от сверстников не отставал, был спокойным ребенком, много спал, имел хороший аппетит. Положительно воспринимал ласку, объятия матери, поддерживал зрительный контакт. Спокойно реагировал на изменения обстановки, появление незнакомых людей, с интересом общался с соседями и другими детьми. В детский сад пошел в 2 года 3 мес, посещал без сопротивления. Со слов матери, был шустрым, общительным, озорным, предпочитал яркие, разноцветные игрушки, собирал пазлы, конструктор, с детьми был дружелюбен. Регулярно участвовал в утренниках. В дошкольном возрасте увлекался рисованием мелом на асфальте, быстро начал читать и запоминать стихи.

С 4 лет появилась избирательность в еде, просил мать очищать яблоки от кожуры перед употреблением, снимать пенку с молока. Тогда же на короткий период возник страх темноты и замкнутого пространства. В 6 лет пошел в лицей, учеба давалась тяжело, в связи с чем со 2-го класса был переведен в гимназию. В новой школе трудностей с адаптацией не возникло, в начальных классах справлялся со школьной программой, «хорошо и быстро соображал», проявлял внимательность, «был активным, шутливым ребенком, но никому не докучал». Учителя отзывались о нем как о способном, старательном и усидчивом ученике. Учился преимущественно на «хорошо», классы не дублировал. Со сверстниками не конфликтовал, но близких друзей не имел, к активному общению не стремился. Предпочитал тихие, уединенные занятия, свободное время посвящал оригами, рисованию, игре в шахматы. Непродолжительное время посещал спортивные кружки – играл в баскетбол, волейбол, но бросил занятия по причине удаленности от дома. Со слов матери, «уставал ходить пешком, все развлечения находились в пяти километрах от дома». В средней школе проявлял интерес к обществознанию, истории, в старших классах планировал поступать на биологический факультет с целью в дальнейшем получить специальность «генная инженерия». В 10-м классе начал увлекаться культивированием грибов в домашних условиях, поступать в университет передумал, сдал базовый вариант единого государственного экзамена по математике и русскому языку. Отмечает, что в приоритете было «построить грибную ферму и лабораторию для выращивания мицелия, а прибыль вкладывать в инвестиции». На данный момент в связи с состоянием здоровья досуг ограничен – в основном находится дома под присмотром матери, смотрит фильмы различного жанра, мультфильмы (аниме), редко рисует. Из особенностей

характера до болезни мать выделяет молчаливость, прямолинейность, добродушие. Сам Искандер характеризует себя так: «Я люблю тишину, не переношу людные места. Я сентиментальный, добрый, любопытный, немного замкнутый. Люблю фантазировать, строить планы на будущее».

Семейный анамнез. Наследственность по психическим заболеваниям не отягощена. Проживает вдвоем с матерью в частном доме. Отец с матерью в разводе, отношений с отцом мальчик не поддерживает с 2-летнего возраста. О матери отзывается восторженно и пафосно: «Моя мама для меня золото! Я уважаю свою маму, у меня от нее нет секретов. Она для меня и мама, и папа. Если мне нужен совет, я всегда спрашиваю у нее. Мама тоже советуется со мной. Наше счастье – это наши матери. Они нас учат только хорошему!». Со слов матери, Искандер очень откровенный, никогда не обманывал, не лукавил: «Всегда был открыт и привязан ко мне, а я ему во всем потакала». В армии не служил, хотя в последнее время его несколько раз вызывали в военкомат, но по причине болезни он туда не мог прийти. Черепно-мозговые травмы отрицает, хронических соматических заболеваний нет, инфекционный, алергологический анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. Мать убеждена, что первые выраженные изменения в состоянии стали наблюдаться у Искандера с 6-го класса школы, когда он стал плохо переносить физические нагрузки, высказывал жалобы на появление «черных пятен перед глазами, головокружения, ощущения сердцебиения, быструю утомляемость». При измерении пульс достигал 130 уд/мин, на ультразвуковом исследовании сердца и электрокардиографии изменений выявлено не было. В те годы был консультирован неврологом, был выставлен диагноз «резидуальная энцефалопатия, астено-невротический синдром». В связи с данными проявлениями перестал посещать уроки физкультуры. С этого времени мать ввела в отношении Искандера щадящий режим – «перестала загружать его домашними делами», и он занимался только уроками. В период обучения в 11-м классе школы стал медленнее ходить, жаловался на сильную слабость в ногах, ощущал «тахикардию, звон в ушах, частое дыхание, головокружение». При этом мать не связывала ухудшение состояния сына с какими-либо провоцирующими ситуациями, тягостными переживаниями, стрессом, и даже по поводу сдачи экзаменов Искандер особо не волновался.

Со слов матери, в конце июня 2023 г. Искандер еще мог самостоятельно передвигаться, мыть полы, речь была без особенностей. Его состояние изменилось резко 2 июля 2023 г., когда мать получила на телефон сообщение от сына: «Мама, мне очень плохо, срочно приезжай». Застала сына дома лежащим в постели, на задаваемые вопросы он не отвечал, не разговаривал, молчал, «был весь белый, а руки и ноги ледяные». Сам Искандер сообщил, что в этот день внезапно почувствовал слабость, сильную нехватку воздуха, сердцебиение, страх смерти. Мама вызвала бригаду скорой медицин-

ской помощи, врачи которой зафиксировали наличие тахикардии (пульс 141 уд/мин), повышение артериального давления до 130/90 мм рт. ст. До машины скорой помощи самостоятельно дойти не смог и был доставлен в районную больницу на носилках. Учитывая тяжесть состояния и симптоматику, был госпитализирован в неврологическое отделение. Было проведено магнитно-резонансное томографическое исследование – без патологии, признаки начального спондилеза, патологии сердца выявлено не было. Во время нахождения в неврологическом стационаре был осмотрен психиатром, который вынес заключение о том, что у Искандера обнаруживается «органическое расстройство личности». Через 11 дней после всестороннего обследования был выписан с диагнозом: «Резидуальная энцефалопатия в форме микроочаговой симптоматики, выраженного астено-депрессивного синдрома, краниалгии напряжения, декомпенсация. Органическое расстройство личности». Мать отмечает, что в период госпитализации с кровати не вставал, периодически «терял сознание при виде крови и молоточка невролога», первое время разговаривал тихим голосом, по слогам произносил «хо-ро-шо».

После выписки в домашних условиях передвигался только на инвалидной коляске или с двусторонней поддержкой, речь к этому времени полностью пропала, общался с окружающими с помощью письменных сообщений. Принимал назначенное лечение (витамины), однако состояние оставалось прежним. Стал стремительно худеть – в течение месяца с 50 до 44 кг при росте 163 см, при этом аппетит был в пределах нормы. Около полугода практически не вставал с постели, отсутствовала сила в ногах и руках, не был способен к самостоятельному уходу за собой. Мать для обслуживания сына уволилась с работы, ежедневно заботилась о нем, «кормила его с ложечки», регулярно давала пить через трубочку молочные коктейли, питательные смеси для набора веса. В помощи также были активно задействованы родственники, неоднократно возившие Искандера к ясновидящим, гадалкам и врачам различных специальностей. Мать была уверена в том, что «сына сглазили, на нем порча, что он не психически больной, и лежать в психиатрической больнице для него унижение». Обращались к мулле, который рекомендовал сменить имя, чтобы побороть недуг (в ближайшее время мать собирается это реализовать).

С февраля 2024 г. стал самостоятельно питаться, подниматься и делать осторожные шаги, но с поддержкой. Для удовлетворения физиологических потребностей самостоятельно садился на унитаз, однако встать с него уже не мог, звал мать на помощь. Искандер продолжал жаловаться на приступы «панических атак», когда ощущал резкую нехватку воздуха, учащенное сердцебиение и дыхание, потливость, похолодание и бледность кожных покровов.

С данными жалобами в феврале 2024 г. был госпитализирован в межрегиональный диагностический центр, где находился в течение недели. Был выписан с

диагнозом: «Кокцигодия, Spina bifida S2–5. Киста (арахноидальная киста?) в позвоночном канале на уровне S2–5. Синусовая тахикардия. Гипокинетический мутизм. Дебют шизофрении (?)».

На протяжении нескольких месяцев положительной динамики не наблюдалось, вследствие чего с целью верификации диагноза был направлен в неврологическое отделение республиканской клинической больницы, где находился в течение 3 дней. Заключительный диагноз: «Синдром вегетативной дисфункции с паническими атаками. Диссоциативное расстройство в форме речевых нарушений – мутизма, функционального тетрапареза с нарушением функции ходьбы, пареза мышц шеи, генерализованная выраженная астения». По рекомендации консультанта-психиатра начал принимать флувоксамин (50 мг/сут). За время нахождения в неврологическом стационаре стал иногда произносить отдельные слова, составлять простые предложения, на несколько минут мог подниматься с кресла-качалки и с кровати самостоятельно, однако после попыток говорить и передвигаться начинал «задыхаться, держаться за грудь, жаловаться на боль в сердце», снова ложился. Со слов матери, в этот период времени мог громко смеяться при просмотре фильмов и что-то комментировать «под нос», находясь в комнате в одиночестве. Выразительных эмоциональных реакций в виде плача, крика не отмечалось. Матерью было принято решение отменить флувоксамин, поскольку «сын на нем много спал», и во время его похода в туалет она «увидела пар от мочи, решила, что это из-за таблеток». Сам Искандер также отрицательно относился к приему лекарств, считая, что «организм должен справляться самостоятельно».

Психический статус. На беседе находится в сопровождении матери и родственника. Положение на инвалидной коляске – руки ровно перед собой на коленях или на столе, голова значительно опущена вперед, подбородок практически касается груди. Внешне опятен, на голове кепка, козырек которой прикрывает лицо. В момент беседы на врача не смотрит, сидит отрешенно, по большей части с закрытыми глазами, контакт затруднен, и он к нему не проявляет интереса. На вопросы отвечает неохотно – медленно размыкает веки и слегка кивает при утвердительном ответе, остается неподвижным при отрицательном. Изредка пишет односложный ответ на бумаге или набирает текст на смартфоне после дополнительной просьбы. Движения в руках затруднены, но выполняет их по просьбе врача. Никаких движений ногами не совершает – они практически неподвижны. Речь отсутствует, шепотом говорить отказывается, не издает никаких звуков в течение всего обследования. Выражение лица хмурое, недовольное, иногда при разговоре о значимых явлениях раздражается, изменения мимики соответствуют тематике обсуждения. Сознание ясное, правильно понимает обращенные к нему вопросы. Внимание трудно привлекаемое, истощаемое. Инициатива в беседе полностью исходит от матери, которая озабочена состоянием сына, считает, что врачи недостаточно внимательно его об-

следуют, не могут прийти к однозначному диагностическому заключению и не способны назначить эффективное лечение («мальчик уже год в тяжелом состоянии»). Мама подробно и эмоционально описывает состояние Искандера, озвучивает его комментарии по всем обсуждаемым вопросам. Сам пациент к любым высказываниям матери индифферентен. Во время прохождения экспериментально-психологического обследования (например, при выполнении методики пиктограмм) долго осмысливал задачу, рисунки выполнял в замедленном темпе, демонстрировал окончание возвращением в исходное положение – клал ручку на стол, руки перед собой, сильно опускал голову и закрывал глаза. Рисунки носят преимущественно конкретный характер, представляют собой сценки из жизни с примитивным изображением людей без обозначения половой принадлежности, образы индивидуально-значимые (к слову «мечта» изображает лабораторию с мицелием, «болезнь» – лежащего в постели больного, рядом ухаживающего человека). Опосредованное запоминание не нарушено, верно воспроизводит ассоциации к рисункам, подписывая каждый в конце обследования. Интеллектуально-мнестические способности и мышление оценить не удается, хотя набирает текст в смартфоне без грамматических ошибок. В течение часа от начала консультации наблюдались прогрессирующее снижение работоспособности, нарастание астенизации. От дополнительных методик отказался, совместно с матерью было принято решение приостановить обследование. В дальнейшем поддерживал общение с врачом путем сообщений в мессенджерах, демонстрировал вежливость, развернуто отвечал на поставленные вопросы, касавшиеся анамнеза, планов на будущее. Настроение характеризовал как хорошее, однако периодически беспокоился о своем состоянии, описывал «приступы затрудненного дыхания, тяжести в сердце». Фокусируется только на наличии данных проявлений, объяснить возможные причины своей болезни затрудняется, особенно когда речь заходит о невозможности говорить.

Со слов мамы известно, что в 6-летнем возрасте после стрессового события (испугался собаки) почти полгода практически не разговаривал, затем появилось заикание и сын «замкнулся в себе». Больше подобное не повторялось. Нынешнее исчезновение речи ни с чем не связывает, уклоняется от обсуждения возможных стрессов, предшествовавших этому патологическому состоянию, проявляет некоторое раздражение. На вопрос о том, не могло ли это быть связано с тем, что его могли призвать в армию, с раздражением отказывается от прямого ответа, что сопровождается эмоциональной реакцией нежелания обсуждать эти темы. Мама выразилась по этому вопросу так: «Даже если не было бы этой болезни, все равно решение проблемы нашлось бы – у него лишай, бородавки... решили бы через юриста». При этом неоднократно и настойчиво просила выдать справку о болезни Искандера для предоставления в военкомат. Когда такая справка была им выдана, обратилась с просьбой-требованием дать ей официальное за-

ключение для освобождения от службы в армии. Им было дано разъяснение о том, что для этого необходимо пройти стационарное обследование в психиатрической больнице. Мать обиделась на врача, отметив, что ее сын психически здоров и ни в какую психиатрическую больницу не ляжет. В дальнейшем она неоднократно поднимала вопрос о необходимости оформления сыну группы инвалидности, но каждый раз отказывалась от необходимой для этого госпитализации. В связи с этим планировала обратиться с жалобой в Министерство труда, занятости и социальной защиты: «Ну почему нам хотя бы на год не дадут инвалидность или не отправят наши документы в медико-социальную экспертизу?». В достижении своих целей мать проявляет настойчивость и не желает соглашаться с принятыми юридическими процедурами. Искандер в этих обсуждениях не участвует, но известно, что как данность принимает помощь со стороны многочисленных родственников, поскольку убежден, что нуждается в уходе и опеке с их стороны. Активности в отношении стремления выздороветь не проявляет – пассивно подчиняется желаниям матери. Однако сам себя психически больным тоже не считает. Он частично соглашается с позицией мамы о том, что причиной его болезни могла стать «порча», хотя в этом не убежден. Вероятность этого оценивает в 50%. На вопрос о том, кому это могло бы быть выгодно, не отвергает точку зрения о том, что, возможно («как сказала ясновидящая»), это могла быть «девушка с длинными черными волосами, передвигавшаяся на инвалидной коляске, испытывавшая зависть к красоте» Искандера. Сам он не против предложения мульты о смене имени – рассуждает об этом театрально: «От имени человека зависит его судьба... если поменяю имя, то дела и состояние повернутся в лучшую сторону... жизнь начнется с чистого листа». Предполагает сменить имя на Самир, хотя в паспорте останется прежнее имя.

Неврологический статус. Глазные щели S=D. Зрачки S=D, фотореакции живые. Глазодвижение не нарушено. Нистагма нет, не провоцируется. Лицо симметричное. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Язык высовывает полностью, расположение по средней линии, фасцикуляций, фибрилляций, атрофии нет. Глотание сохранено, фонацию проверить невозможно.

Повороты головы в стороны не ограничены, голова свисает вперед, при попытке поднять голову она не удерживается в вертикальном положении. Мышечный тонус диффузно и выражено снижен. Показывает снижение мышечной силы в конечностях до 2 баллов, в разгибателях шеи 0–1 балл. Атрофии мышц конечностей, шеи не наблюдается. Проприорефлексы в конечностях равные с двух сторон, оживлены, без расширения зон. Патологические стопные знаки отсутствуют. Чувствительность достоверно определить невозможно. Симптомы натяжения отрицательные. Менингеальные знаки не выявляются. Координационные пробы не выполняет в связи с наличием «пареза». Функции тазовых

органов контролирует. Обнаруживается болезненность при пальпации паравертебральных мышц шейного отдела позвоночника.

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга – по данным мультиспиральной компьютерной томографии очаговой патологии не выявлено, магнитно-резонансная томография головного мозга + магнитно-резонансная ангиография – данных в пользу очаговой патологии, гидроцефалии, объемного образования не выявлено.

Компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: очагово-деструктивных изменений в крестце не выявлено. Незаращение дужки S2–5 позвонков. На данном уровне в позвоночном канале определяется киста размерами 26×40 мм, протяженность 70 мм – арахноидальная киста? Заключение: Spina bifida на уровне S2-5. Киста (арахноидальная киста?) в позвоночном канале на уровне S2.

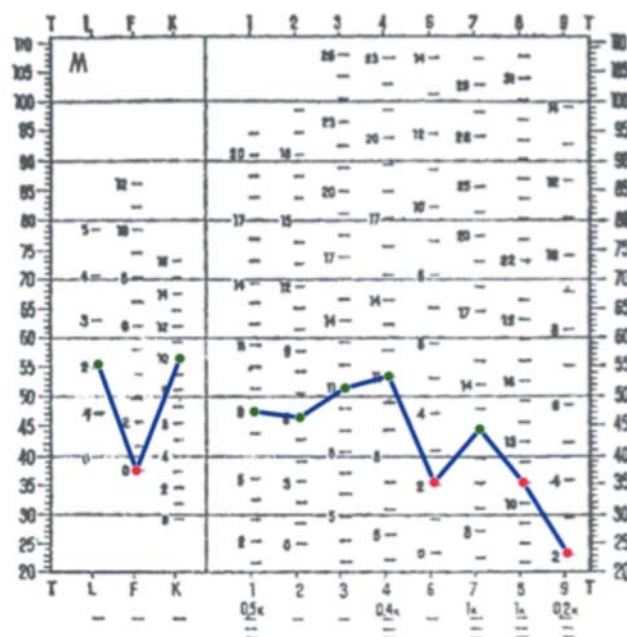
Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) с ног: при стимуляции большеберцового нерва с обеих сторон вызванные потенциалы стабильные. Данные ССВП свидетельствуют о нормальной функции распространения возбуждения по соматосенсорным путям от поясничного утолщения до задней центральной извилины с обеих сторон. Регистрация ССВП с рук: данные ССВП свидетельствуют о нормальной функции распространения возбуждения по соматосенсорным путям от срединного нерва до задней центральной извилины при стимуляции с обеих сторон.

Стимуляционная электромиография (ЭМГ) с верхних и нижних конечностей (n. medianus, n. ulnaris, n. tibialis, n. peroneus с двух сторон): нарушения проведения по сенсорным и моторным волокнам не выявлено. Игольчатая ЭМГ мышц нижних конечностей: признаков первичного мышечного и вторичного нейрогенного процессов не выявлено. На момент исследования данных в пользу передне-рогового уровня поражения нет. ЭМГ верхних конечностей: M. deltoideus sin – спонтанной активности не зарегистрировано.

Длительность потенциалов двигательных единиц соответствует возрастной норме и стадии денервационно-реиннервационного процесса, амплитуда потенциалов двигательных единиц (норма средняя 500–600, максимальная до 1500 мкВ): 561 мкВ, полифазия (норма не более 15%): 12%.

По данным транскраниальной магнитной стимуляции возбудимость и чувствительность обследованных структур к магнитному стимулу в норме. Тензорная магнитно-резонансная трактография проводящих путей головного мозга: признаков нарушения проводящей функции обследованных пирамидных путей не выявлено. По данным транскраниальной магнитной стимуляции рук возбудимость и чувствительность обследованных структур к магнитному стимулу в норме. Признаков нарушения проводящей функции обследованных пирамидных путей не выявлено. Транскраниальное дуплексное сканирование: признаки повышения тонуса обеих задних мозговых артерий (P2), позвоноч-

Результаты исследования Искандера (тест СМОЛ).
The results of the Mini-Mult test.



ной и основной артерии, признаков затруднения венозного оттока из полости черепа не выявлено. По данным электроэнцефалографии основной ритм представлен медленным вариантом альфа-ритма, региональные изменения не выявляются, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

По данным лабораторных исследований общий анализ крови, биохимические показатели, коагулограмма, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы в пределах нормы.

Экспериментально-психологическое обследование (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности – СМОЛ; см. рисунок): профиль личности, судя по результатам СМОЛ, свидетельствует о стремлении избегать эмоционально значимых переживаний, уклонении от решения жизненных проблем со склонностью к драматизации и отчуждения от реальности. При этом вероятен выраженный уровень переживания тяжести собственного состояния с пессимистическим прогнозом развития событий. По шкале депрессии Монтгомери–Асберг – 7 баллов, что соответствует отсутствию клинически выраженной депрессии. По шкале оценки ангедонии Снайта–Гамильтона – 2 балла из 14, что указывает на низкий уровень ангедонии.

Представленный клинический случай с точки зрения неврологической диагностики не представлял значительных трудностей – с самого начала заболевания было понятно, что выявленные у Искандера симптомы не связаны с органическим поражением головного мозга, а относятся к так называемым функциональным неврологическим расстройствам (ФНР), которые ранее обозначались термином «конверсионные» [11]. Результаты всех параклинических исследований подтвердили отсутствие органической основы для их появления. Таким образом, клинический случай привлек наше вни-

мание не столько диагностическими сложностями, сколько пониманием механизма формирования данного феномена.

Мутизм определяется как неспособность или нежелание говорить, приводящая к отсутствию или заметному снижению богатства речевой продукции. Считается, что мутизм редко проявляется как изолированный феномен, часто сочетаясь с другими нарушениями поведения, мыслительных процессов, аффекта или даже уровня сознания. При этом мутизм возникает при ряде состояний, как функциональных, так и органических [2], имеющих кардинальные клинические различия, а диссоциативный мутизм относится к редким клиническим симптомам.

Принято считать, что диссоциативные (конверсионные, истерические) симптомы следует относить к группе психопатологии, связанной с психогенным механизмом этиопатогенеза. Традиционно считается, что их источником являются острый стресс, психологическая травма, запускающая механизм вторичной выгоды невротических симптомов. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диссоциативные расстройства входят в группу «невротических и связанных со стрессом расстройств». В МКБ-11 они вынесены в отдельную группу, что, однако, не изменило позицию психиатров в отношении их психогенного происхождения.

В проанализированном клиническом случае Искандера не удается выявить очевидную связь между его психопатологией и психотравмой. Расстройство началось у него (по словам матери) остро 2 июля 2023 г. и манифестировало паническим приступом с вегетативным компонентом. Доминирующей симптоматикой на этапе госпитализации в неврологический стационар была мышечная слабость, невозможность самостоятельно передвигаться. Практически сразу появились речевые нарушения – стал говорить медленно, по слогам. Через короткий промежуток времени совсем перестал разговаривать с окружающими (не избирательно). Категорически отказывался и отказывается сообщить, предшествовали ли появлению болезни какие-либо психотравмирующие переживания. То есть очевидной связи между явлениями обнаружить не удалось. В связи с этим возникает несколько предположений:

- 1) психотравма все же предшествовала появлению диссоциативных симптомов, но пациент по каким-то личным причинам не помнит о ней или не желает вспоминать (возможно, его состояние было спровоцировано ситуацией, связанной с потенциальной возможностью быть мобилизованным или призванным в ряды армии с участием в боевых действиях);

- 2) психотравмой могла стать паническая атака, спровоцированная непсихогенными причинами;

- 3) диссоциативное расстройство возникло у Искандера не по психогенным механизмам, и его сохранение на протяжении года обусловлено иными причинами.

В последние годы в научной литературе все чаще высказывается точка зрения о том, что взаимосвязь между

диссоциативными расстройствами и психической травмой не является доказанной и очевидной [12]. «Модель травмы», исходящая из убеждения, что диссоциация – это психобиологическое состояние или черта, выполняющая защитную функцию в условиях воздействия на человека травматического или подавляющего переживания, признана устаревшей и не подтвердившей свою состоятельность в корректных научных исследованиях. «Модель развития» основана на предположении, что базовым является нарушение привязанности, когда ранняя межличностная травма приводит к развитию тяжелой диссоциации у детей и подростков, а затем продолжает оставаться актуальной во взрослой жизни [13, 14]. В ряде работ подтверждается значимость детских психотравм в происхождении диссоциативных расстройств [14–20], однако у Искандера, судя по его информации и со слов матери, в анамнезе не обнаруживалось никаких травмирующих событий, хотя характер взаимоотношений сына с матерью следует признать тесной привязанностью и созависимостью. Данный подход в интерпретации механизмов психогенеза диссоциативных расстройств не относится к широко распространенному в клинической психиатрии и не рассматривается как убедительный [21].

В области так называемой «функциональной неврологии» идея этиопатогенетической связи психотравм с развитием ФНР завоевывает все больше сторонников. Так, S. Paredes-Echeverri и соавт. [22] обращают внимание на тот факт, что люди с ФНР сообщают о примерно трехкратном увеличении количества неблагоприятных жизненных переживаний по сравнению со здоровыми людьми. При этом понятно, что самоотчеты о травматическом опыте носят субъективный характер и не могут признаваться однозначными.

Иную точку зрения на проблему связи психотравм и ФНР высказывает S. Aybek [23]. Она небезосновательно утверждает, что «модель травмы, выступающей в качестве причины, не выдерживает критики, и от термина "психогенный", предполагающего, что происхождение следует искать в психологических факторах, следует отказаться. На основании современных данных сделан вывод о необходимости снижения значимости психологических факторов в развитии ФНР, что нашло отражение в новом определении ФНР в DSM-5, которое еще в 2013 г. удалило критерии "наличие психологического фактора" из диагностических критериев ФНР (диссоциативных расстройств)».

И если из DSM-5 критерии психотравмы для данной группы расстройств исключены, то для психиатров, работающих по МКБ, они продолжают оставаться актуальными [24]. Возникает логичный вопрос: если не психотравма, то что в таком случае вызывает функциональные (диссоциативные, конверсионные) расстройства? До настоящего времени ответ на этот вопрос не найден.

Возможность развития ФНР после воздействия на человека «органических факторов» описана в работе N. Mishra и соавт. [25]. Авторы изучили случай развития

у молодого человека левостороннего гемипареза, мутизма и ретроградной амнезии после удара электрическим током высокого напряжения и пришли к выводу о том, что мутизм и амнезия носили у него диссоциативный характер. Этот случай указал на возможность комбинации органических и диссоциативных механизмов для объяснения симптомов пациента и рассмотрения органической причины в качестве психотравмирующего фактора. Данный механизм мог рассматриваться в ряду других, приведших к развитию диссоциативных расстройств и у Искандера. В качестве психотравмы могла выступать паническая атака с выраженными вегетативными проявлениями и страхом смерти.

Исходя из современного тренда недостаточного понимания этиопатогенеза диссоциативных расстройств, у нашего пациента Искандера Х. не представляется возможным познать истинные причины появления диссоциативного мутизма и флюктуирующего тетрапареза. Если все же допустить, что психотравмой для развития симптоматики у Искандера явился, к примеру, страх быть призванным в армию и участвовать в боевых действиях с риском погибнуть, то это мало что дает лечащим врачам в плане выбора эффективной терапии.

Одним из дискуссионных вопросов остается вопрос об адекватной и эффективной терапии диссоциативных (функциональных) расстройств. Клинические рекомендации по терапии ФНР включают в себя традиционный набор из психотерапии, антидепрессантов, анксиолитиков, стабилизаторов настроения, иногда антипсихоти-

ков [26–28]. Высказывается точка зрения о том, что «лекарства можно использовать только при коморбидных состояниях – тревоге, депрессии, поведенческих проблемах, а не при самих диссоциативных симптомах». Обращает на себя внимание то, что на сайте Российского общества психиатров не представлено клинических рекомендаций по терапии диссоциативных расстройств, видимо, по причине отсутствия единства во взглядах на психогенез данного расстройства.

Таким образом, клинический случай острого развития диссоциативного мутизма и функционального флюктуирующего тетрапареза у двадцатилетнего Искандера при отсутствии каких бы то ни было признаков органического поражения головного мозга и доказательств наличия в преморбиде психотравмирующего события или травматического опыта позволяет еще раз поставить вопрос о целесообразности поиска психотравм в генезе диссоциативных расстройств на современном этапе развития функциональной неврологии и учения о «новой истерии». Как справедливо пишет J. Stone [29], «пересмотр старых научных догм представляет собой богатый источник идей и данных для современных клинических исследователей, но также предлагает предостерегающие истории о теориях и методах лечения, которые привели к стагнации, а не к прогрессу в этой области».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Gonzalez-Mota A., Gonzalez-Gil A., Martin-Gomez C et al. Acute mutism in a young female. A case report of a 20-year-old female who presents a 3-month mutism. *Eur Psychiatry* 2023;66(S1):S177-S178. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.427
- Aggarwal A, Sharma DD, Kumar R, Sharma RC. Mutism as the Presenting Symptom: Three Case Reports and Selective. *Review of Literature. Ind J Psychological Med* 2010;32(1): 61-4. DOI: 10.4103/0253-7176.70542
- Schuster J-P, Mouchabac S, Le Strat Y, Limosin F. Le mutisme hysterique. *Encephale* 2011;31(5):339-44. DOI: 10.1016/j.encep.2010.12.006
- Patra S, Sampath M, Sarkar S. Dissociative Mutism in Childhood: Need to break the silence. *J Indian Assoc Child Adolesc Ment Health* 2020;16(1):80-5.
- Kalman TP, Granet RB. The written interview in hysterical mutism. *Psychosomatics* 1981;22(4):362-6.
- Jayaprakash RR, Rajkumar AP, Nandyal M et al. Dissociative stupor, mutism and amnesia in a young man. *Indian J Psychiatry* 2012. DOI: 10.4103/0019-5545.99545
- Grippe J, Vergel MF, Comar H, Grippe T. Mutism in children. *Revista de Neurologia* 2001;32(3):244-6.
- Haenel T, Werder H. Problems of psychogenic mutism in childhood and adolescence. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1977;121(2):261-76.
- Selective mutism. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2024-01. <https://www.finda-code.com/icd-11/code-167946871.html>
- Holka-Pokorska J, Piróg-Balcerzak A, Jarema M. The controversy around the diagnosis of selective mutism – a critical analysis of three cases in the light of modern research and diagnostic criteria. *Psychiatr Pol* 2018;52(2):323-43. DOI: 10.12740/PP/76088
- Ding JM, Kanaan RAA. Conversion disorder: a systematic review of current terminology. *General Hospital Psychiatry* 2017;45:51-5. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.12.009
- Loewenstein RJ. Dissociation debates: everything you know is wrong. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:229-42. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.3/rloewenstein
- Farina B, Liotti M, Imperatori C. The role of attachment trauma and disintegrative pathogenic processes in the traumatic-dissociative dimension. *Front Psychol* 2019;10:933. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00933
- Schmidtova J, Stepanek P, Cermak I. The impact of childhood trauma on the emergence and development of dissociative disorders. *Československá psychologie* 2021;LXV(2):178-200. DOI: 10.51561/cspsych.65.2.178
- Lynn SJ, Polizzi C, Merckelbach H et al. Dissociation and Dissociative Disorders Reconsidered: Beyond Sociocognitive and Trauma Models Toward a Transtheoretical Framework. *Annu Rev Clin Psychol* 2022;18:259-89. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-102424
- Şar V. The Many Faces of Dissociation: Opportunities for Innovative Research in Psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014;12(3):171-9. DOI: 10.9758/cpn.2014.12.3.171
- Spengler FB, Becker B, Kendrick KM et al. Emotional Dysregulation in Psychogenic Voice Loss. *Psychother Psychosomatics* 2017;86(2):121-3. DOI: 10.1159/000452306
- Менделевич В.Д., Каток А.А., Бейбалаева Т.З. и др. Диссоциация, «обсессивно-компульсивное расстройство наоборот» и несостоявшаяся шизофрения. Случай Алсу Б. *Неврологический вестник*. 2023;4:35-49. DOI: 10.17816/nb624043
- Mendelevich V.D., Katok A.A., Beibalaeva T.Z. et al. Dissociation, "Obsessive-Compulsive Disorder in Reverse" and Failed Schizophrenia. The Case of Alsu B. *Neurological Bulletin*. 2023; 4: 35-49. DOI: 10.17816/nb624043 (in Russian).
- Менделевич В.Д., Ивашев А.С., Газизуллин Т.Р., Менделевич Е.Г. Психопатологические загадки расстройства множественной личности (диссоциативного расстройства идентичности). Случай Даниила А. *Неврологический вестник*. 2023;1:79-92. DOI: 10.17816/nb121212

- Mendelevich V.D., Ivashev A.S., Gazizullin T.R., Mendelevich E.G. Psychopathological mysteries of multiple personality disorder (dissociative identity disorder). The case of Daniil A. *Neurological Bulletin*. 2023;1:79-92. DOI: 10.17816/nb121212 (in Russian).
20. Балунев О.А., Лукина Л.В., Михайлов В.А. и др. Непсихотические психические расстройства в неврологической клинике. Часть 1: конверсионные расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2012;4:77-80.
Balunov O.A., Lukina L.V., Mikhailov V.A., et al. Non-psychotic mental disorders in a neurological clinic. Part 1: conversion disorders. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;4:77-80 (in Russian).
 21. Dell PF. Clarifying the etiology of the dissociative disorders: It's not all about trauma. In: M.J. Dorahy, S.N. Gold, J.A. O'Neil (Eds.). *Dissociation and the dissociative disorders: Past, present, future* (2nd ed.). 2023; p.238-60.
 22. Paredes-Echeverri S, Guthrie AJ, Perez DL. Toward a possible trauma subtype of functional neurological disorder: impact on symptom severity and physical health. *Front Psychiatry* 2022;13:1040911. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1040911
 23. Aybek S. The role of stress, childhood trauma and personality in the development of functional neurological symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9). DOI: 10.1136/jnnp-2015-311750.2
 24. Reuber M. Trauma, traumatisation, and functional neurological symptom disorder – what are the links? *Lancet Psychiatry* 2018;5(4). DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30101-9
 25. Mishra NK, Russmann H, Granziera C et al. Mutism and amnesia following high-voltage electrical injury: psychogenic symptomatology triggered by organic dysfunction? *Eur Neurol* 2011;66 (4):229-34. DOI: 10.1159/000330953
 26. Baker J, Barnett C, Cavalli L. Management of functional communication, swallowing, cough and related disorders: consensus recommendations for speech and language therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:1112-25. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326767
 27. Дюкова Г.М., Голубев В.Л. Функциональные неврологические расстройства: диагностика и терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2022.
Dyukova G.M., Golubev V.L. Functional neurological disorders: diagnostics and therapy. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian).
 28. Agarwal V, Sitholey P, Srivastava Ch. Clinical Practice Guidelines for the management of Dissociative disorders in children and adolescents. *Indian J Psychiatry* 2019;61 (Suppl. 2):247-53. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_493_18
 29. Stone J. Neurologic approaches to hysteria, psychogenic and functional disorders from the late 19th century onwards. *Handb Clin Neurol* 2016;139:25-36. DOI: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00003-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Менделевич Владимир Давыдович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: mendelevich_vl@mail.ru

Нестерина Мария Кирилловна – ординатор каф. психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: mari.nesterina@mail.ru

Менделевич Елена Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: emendel@mail.ru

Давлетшина Резеда Ильсуровна – врач, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Поступила в редакцию: 06.07.2024

Поступила после рецензирования: 19.07.2024

Принята к публикации: 25.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir D. Mendelevich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University. E-mail: mendelevich_vl@mail.ru

Maria K. Nesterina – Resident, Kazan State Medical University. E-mail: mari.nesterina@mail.ru

Elena G. Mendelevich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University. E-mail: emendel@mail.ru

Reseda I. Davletshina – doctor, Kazan State Medical University.

Received: 06.07.2024

Revised: 19.07.2024

Accepted: 25.07.2024



Применение Мебикса в психиатрии и общей медицине: актуальность, перспективы, клинические примеры

О.В. Котова^{1,2}, В.Э. Медведев^{✉1}, Е.С. Акарачкова^{2,3}, А.А. Беляев⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;

³ Реабилитационный центр Rehaline, с. Павловская Слобода, Московская область, Россия;

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ medvedev_ve@pfur.ru

Аннотация

Тревожные расстройства кроме собственно проявлений тревоги характеризуются широким спектром когнитивных и соматических симптомов, значительно снижающих качество жизни человека и повышающих риск развития соматических заболеваний. Частота сердечно-сосудистых, респираторных, желудочно-кишечных и других заболеваний в течение жизни гораздо выше у людей, страдающих от тревоги. Кроме того, многие симптомы тревоги и паники/страха имитируют проявления соматических заболеваний. Оптимальное лечение тревожных расстройств включает как фармакологическое, так и психотерапевтическое вмешательство. В то же время психотерапия не всегда доступна пациентам, а врач-интернист не всегда решает назначить психотропную терапию, например антидепрессанты. В подобных ситуациях возможно использование противотревожных препаратов небензодиазепинового ряда с хорошей эффективностью и переносимостью. К таким препаратам можно отнести Мебикс – центральный адаптоген и вегетостабилизатор, влияющий практически на все нейромедиаторы. В статье приводятся клинические примеры пациентов с тревожными расстройствами и лечения их Мебиксом как в качестве монотерапии, так и совместно с антидепрессантами.

Ключевые слова: тревожные расстройства, Мебикс.

Для цитирования: Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Применение Мебикса в психиатрии и общей медицине: актуальность, перспективы, клинические примеры. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 56–61. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00460

Use of Mebix in psychiatry and general medicine: relevance, prospects, case studies

Olga V. Kotova^{1,2}, Vladimir E. Medvedev^{✉1}, Elena S. Akarachkova^{2,3}, Anton A. Belyaev⁴

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² International Society for the Study of Stress "Stress Under Control", Moscow, Russia;

³ Rehabilitation Center Rehaline, Pavlovskaya Sloboda, Moscow Region, Russia;

⁴ Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow, Russia

✉ medvedev_ve@pfur.ru

Abstract

Anxiety disorders, except the manifestations of anxiety itself, are characterized by a broad spectrum of cognitive and somatic symptoms significantly reducing the individual's quality of life and increasing the risk of somatic disorders. The rate of cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and other disorders throughout life is significantly higher in people suffering from anxiety. Furthermore, many symptoms of anxiety and panic/fear mimic manifestations of somatic disorders. Optimal treatment of anxiety disorders includes both pharmacological and psychotherapeutic interventions. At the same time, psychotherapy is not always available for patients, and internists not always decide to prescribe psychotropic medication, for example antidepressants. In such situations, nonbenzodiazepine anxiolytics showing high efficacy and tolerability can be used. Mebix, having an adaptogenic effect on the central nervous system and a stabilizing effect on the autonomic nervous system, that affects almost all neurotransmitters can be considered one of such drugs. The paper reports clinical cases of patients with anxiety disorders, who were treated with Mebix as monotherapy or in combination with antidepressants.

Keywords: anxiety disorders, Mebix.

For citation: Kotova O.V., Medvedev V.E., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Use of Mebix in psychiatry and general medicine: relevance, prospects, case studies. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 56–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00460

Тревожные расстройства кроме собственно проявлений тревоги характеризуются широким спектром когнитивных и соматических симптомов, значительно снижающих качество жизни человека и повышающих риск развития соматических заболеваний. У людей, страдающих повышенной тревожностью, в течение жизни чаще возникают различные медицинские проблемы. С другой стороны, хронические заболевания по-

вышают вероятность психических расстройств, в том числе тревожных [1–3].

Частота сердечно-сосудистых, респираторных, желудочно-кишечных и других заболеваний в течение жизни значимо выше у людей, страдающих от тревоги. Кроме того, многие симптомы тревоги и паники/страха имитируют симптомы соматических заболеваний [4, 5]. Так, панические атаки из-за наличия таких соматиче-

ских симптомов, как чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание и сердцебиение, головокружение, онемение, боль в груди, могут служить катализаторами ухудшения физического состояния у людей, страдающих хроническими телесными недугами [6–8].

Хотя тревожные расстройства чрезвычайно распространены в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, такие проблемы, как недостаток знаний у врача, нехватка времени и отсутствие общей картины заболевания пациента, могут приводить к постановке неточного диагноза и назначению неэффективного лечения [9–11]. С другой стороны, врач-терапевт обычно первым встречается с пациентом с соматическими симптомами тревоги, и в этом случае важно не только грамотно провести диагностику и дифференциальную диагностику, исключив соматическое заболевание или обострение уже имеющегося соматического страдания, но и помочь пациенту, уменьшив симптомы тревоги как на этапе дообследования, так и в дальнейшем, в случае, если пациент не захочет идти к психотерапевту на консультацию.

Оптимальное лечение тревожных расстройств включает как фармакологическое, так и психотерапевтическое вмешательство. В то же время психотерапия не всегда доступна для пациента, а врач-интернист не всегда готов или может назначить психотропную терапию, например антидепрессанты. В этом случае реальной альтернативой могут стать противотревожные препараты небензодиазепинового ряда с хорошей переносимостью и эффективностью, имеющие минимальный спектр нежелательных эффектов. К таким препаратам можно отнести Мебикс (тетраметилтетраазабициклооктандион/темгиколурил*), который выписывается на простом рецепте (107-1/у) и экономически доступнее зарубежного аналога примерно на 30%.

Мибикс хорошо (77–80%) всасывается из желудочно-кишечного тракта, до 40% принятой дозы связывается эритроцитами. Остальная часть препарата находится в плазме крови в свободном виде, поэтому действующее вещество беспрепятственно распределяется в организме и свободно преодолевает клеточные мембраны. Максимальная концентрация действующего вещества в крови достигается через 30 мин после приема и высокий уровень сохраняется в течение 3–4 ч, затем постепенно снижается. Темгиколурил не метаболизируется и не накапливается в организме [12].

Действующее вещество темгиколурил по химической структуре является близким к естественным метаболитам организма – его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Он действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на большинство основных нейромедиаторных систем – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адрено-

блокирующего действия. Действуя на серотонинергическую систему организма, в малых и средних дозах Мебикс усиливает эффект предшественника серотонина триптофана. Экспериментально установлено, что препарат достоверно повышает содержание серотонина в стволе мозга крыс [13].

Мибикс относят к центральным адаптогенам и вегетостабилизаторам. Хотя официально препарат – представитель дневных анксиолитиков, его фармакологические свойства являются гораздо более разносторонними. Главным отличием Мебикса от классических препаратов-анксиолитиков является сочетание системных нейромедиаторных и клеточных механизмов действия. У темгиколурила есть прямой миметический эффект в отношении ГАМК-рецепторов (отличного от бензодиазепинов) и М-холинорецепторов. В целом ГАМК-ергическим действием преимущественно и обусловлены анксиолитические свойства препарата. С другой стороны, Мебикс нормализует влияние на баланс активности различных нейромедиаторных систем в мозге, а именно активирующее в отношении тормозного медиатора – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и ослабляющее – в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров – норадреналина и глутамата [14]. Клеточные эффекты Мебикса заключаются в антигипоксическом, антиоксидантном и мембраностабилизирующем эффектах, активации процессов энергообеспечения клетки, обмена глюкозы и тканевого дыхания.

С типичными ноотропами темгиколурил роднит наличие антиастенического, психостимулирующего, антидепрессоподобного, собственно ноотропного и вазовегетативного эффектов. Особенность механизма действия Мебикса – в сбалансированности этих эффектов в отсутствие гиперстимуляции. Препарат устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее напряжение, раздражительность, при этом не повышает чрезмерно настроение, не характеризуется эйфоризирующим эффектом.

Установлена дозозависимость ноотропного эффекта Мебикса. При назначении малых доз препарата (0,9 г/сут) более выражено психостимулирующее и тимолептическое действие, при средних дозах (1,5–3,0 г/сут) – антиастеническое и ноотропное, при высоких дозах (4,5 г/сут) – седативное [15, 16].

Противотревожный эффект Мебикса не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений, не снижает умственную и двигательную активность, поэтому лекарственное средство можно применять в течение рабочего дня. Не обладая собственно снотворным эффектом, препарат усиливает действие гипнотиков и способствует нормализации сна, редуцируя тревогу и повышенную возбудимость в течение дня.

Мибикс нивелирует никотиновую абстиненцию и оказывает ноотропное действие, улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не стимулируя при этом психопродуктивную симптоматику, такую как бред [12].

*Для удобства выписки рецептов врачами длинное/сложное название молекулы заменено на более короткое – темгиколурил.

В психиатрии имеется положительный опыт применения темгиколурила для улучшения переносимости антипсихотиков. Так, препарат уменьшает влияние аминазина на скорость выполнения реакций, оказывает редуцирующее действие на невротические и соматовегетативные нарушения, возникшие как нежелательные эффекты нейролептической терапии, более интенсивно по сравнению с Циклодолом и пирацетамом воздействует на вегетососудистые нарушения. Мебикс также снижает выраженность миорелаксации и увеличивает скорость психомоторных процессов на фоне приема бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессантов и стабилизаторов настроения, потенцируя при этом терапевтическую эффективность перечисленных препаратов [17].

Мибикс оказывает нормализующее влияние на дефицитарные расстройства мышления больных параноидной шизофренией, способствует уменьшению выраженности таких симптомов, как резонерство, бессвязность [12, 15–16].

Кроме того, темгиколурил обладает высокой степенью безопасности, о чем свидетельствует клиническое наблюдение о приеме двумя больными с суицидальными целями 30 г (60 таблеток) препарата, которые не причинили при этом никакого вреда [18].

Мибикс повышает эффективность лечения пациентов с соматическими заболеваниями, сопровождающимися астеническими, депрессивными и тревожными расстройствами [19].

Также темгиколурил нормализует такие параметры деятельности сердечно-сосудистой системы, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, биохимические процессы в миокарде, коронарный кровоток. В клинической практике препарат проявляет эффективность при самых различных так называемых «психосоматических заболеваниях» – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, при коронарогенных кардиалгиях различного происхождения, функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта [20, 21], а также у женщин с климактерическими психоэмоциональными расстройствами и стрессиндуцированным бесплодием [22, 23]. При климактерическом синдроме он устраняет или ослабляет не только проявления кардиального синдрома: боль, одышку, ощущение сердцебиения (в том числе нормализует процессы реполяризации в миокарде, показатели центральной гемодинамики), но и другие проявления патологического климакса (приливы, парестезии, головную боль, утомляемость, инсомнию) [24–26].

Сочетание в препарате анксиолитического, тимолептического и вегетостабилизирующего действий позволяет существенно повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии у пациентов как психиатрического, так и общемедицинского профиля. Учитывая высокую безопасность Мебикса и редкие побочные эффекты, например, при индивидуальной непереносимости, препарат можно рекомендовать широкому кругу людей, в том числе с субклиническими про-

явлениями стресс-связанных расстройств, например, при синдроме менеджера или синдроме эмоционального выгорания [27].

Приводим ряд клинических примеров с использованием Мебикса.

Клинический случай 1

Пациентка 31 года. Имеет высшее экономическое образование, работала по специальности, уйдя в декретный отпуск, не работает, живет на средства мужа, зависит от него. Переехала в Москву 4 года назад, воспитывает дочь, муж участвует мало в воспитании и помощи с ребенком, бабушки и дедушки помочь не могут, так как живут далеко, на няню денег нет. С мужем частые конфликты из-за разногласий в воспитании ребенка, по вопросам интимной близости (муж имеет лишний вес, либидо снижено или отсутствует), денег.

Тошноту, которая стала появляться во время беременности, сначала связывали с токсикозом первой половины беременности, но и после родов тошнота не прошла и сохраняется уже в течение 3 лет. Тошнота беспокоит после еды или в горизонтальном положении тела. Отмечались периоды боли в эпигастральной области, которую пациентка связывала с приемом определенной пищи (роллы, пицца). Сначала была только тошнота, затем присоединились редкие приступы тошноты со рвотой, не связанные с какими-то определенными продуктами. В дальнейшем стала замечать связь тошноты с переживанием стрессовых ситуаций и небольшими отклонениями в диете. Одно время принимала по 30 капель спиртовой настойки валерианы, которая убирала тошноту, но в связи с наличием спирта в лекарственном средстве прекратила прием, испугавшись, что начнется диарея, которая была несколько раз при приеме алкоголя в небольших дозах. Два последних месяца выполняла очередные рекомендации по коррекции состояния у гастроэнтеролога (диета, дыхательная гимнастика, йога), что привело к некоторому улучшению, но неполному регрессу тошноты. На момент консультации принимала итоприд и эзомепразол в средних терапевтических дозах, курсом.

Пациентка обратилась по рекомендации гастроэнтеролога, к которому ходит последний год, с жалобой на постоянную тошноту и неэффективностью лечения.

На приеме жалуется на тошноту последние 4 года и усталость, не связанную с какой-либо нагрузкой, раздражительность в отношении близких, тревогу последний год. Пациентка отмечает связь приступов боли в желудке со ссорами с мужем. При осмотре артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин, в неврологическом статусе отмечается симметричное оживление рефлексов, симптом Хвостека 2-й степени.

Таким образом, пациентке 31 года, живущей в хроническом стрессе (недопонимание с мужем в вопросах воспитания ребенка, финансовые ограничения, проблемы с интимной жизнью) можно поставить диагноз «расстройство вегетативной нервной системы неуточненное, астено-нев-

ротический синдром» («соматоформное расстройство»). В связи с категорическим отказом принимать антидепрессанты пациентке рекомендован прием Мебикса по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес.

На фоне лечения при повторном визите через месяц отмечена положительная динамика – тошнота перестала беспокоить, появились силы, тревога регрессировала, стала легче обсуждать с мужем накопившиеся проблемы.

Клинический случай 2

Пациент 19 лет. Соматически здоров. В настоящее время заканчивает 1-й курс технического института. Всегда испытывал тревогу и трудности со сном в период экзаменов. В институте ситуация усугубилась, так как пациент учится на бюджете и очень боится пересдавать экзамены, так как это может грозить переводом на платное отделение и вызвать гнев родителей, для которых приемлемы только хорошие оценки.

Пациент обратился с жалобой на повышенную нервозность, трудности засыпания, повышение аппетита в период сессии.

При осмотре АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, в неврологическом статусе – без особенностей.

Таким образом, пациенту 19 лет, испытывающему тревогу в стрессовых ситуациях, связанных с учебой и негативной реакцией родителей на неудовлетворительные оценки, можно поставить диагноз «расстройство адаптации». Рекомендован прием Мебикса по 1 таблетке 3 раза в день, 1 мес. На повторном приеме пациент сообщил, что успешно сдал сессию, сон нормализовался, тревога регрессировала.

Клинический случай 3

Пациентка 52 лет, замужем, имеет двоих детей, работает менеджером в крупной компании. Муж пациентки, за которого она очень переживает, проходит лечение в связи с онкологическим заболеванием. На этом фоне около 2 мес назад впервые возник приступ повышения АД со страхом потерять сознание. Вызывала бригаду скорой помощи, когда врачи приехали через 20 мин, приступ уже закончился, лекарства тогда не применяла. После этого приступы стали повторяться. Последний приступ был неделю назад, после чего «4 дня лежала, не вставала, испытывала боль в области сердца».

Текущие жалобы – на приступы повышения АД (чаще ночью), во время которых испытывает беспокойство, сердцебиение, учащенное дыхание, длительностью до 40 мин. Антигипертензивные препараты давление не снижают. Стала бояться ложиться спать, нарушился сон, стало трудно засыпать. В последнее время состояния могут случаться и днем, частота – 1–2 приступа в неделю последние несколько месяцев.

Обследовалась у терапевта, кардиолога, эндокринолога, гинеколога. Патологию не выявили. Соматически здорова.

При осмотре АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, в неврологическом статусе без особенностей.

Мибикс®

500 мг

ТЕМГИКОЛУРИЛ

/тетраметилтетраазабициклооктандион/

ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК противотревожное средство¹

не вызывает зависимости и привыкания

Когда в душе смятение, на лице тревога,
на носу экзамен и не спится ночью - придет
на помощь Мебикс

Загем беспокоиться,
если есть

Мибикс®

Отпуск: по рецепту (107-1/y)

АТИПИЧНЫЙ ТРАНКВИЛИЗАТОР

Не влияет на бензодиазепиновые рецепторы

- Отсутствует дневная седация
- Можно управлять автомобилем
- Нормализует нарушенный ночной сон
- Улучшает трофику миокарда
- Снижает влечение к табаку, алкоголю и др. ПАВ²



таблетки
500 мг №20

РУ Р N001162/02

¹инструкция по применению
²ПАВ- психоактивные вещества

pph.group
ПРОФИТ-ФАРМ

www.pph.group

ООО «ПРОФИТ-ФАРМ»
ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС РОССИЯ, 121069 Г. МОСКВА,
ПОВАРСКАЯ УЛ, Д. 31/29, +7(495) 741-46-47

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Консультация психотерапевта: паническое расстройство.

Таким образом, пациентке 52 лет, соматически здоровой, с паническим расстройством на фоне переживаний за мужа, рекомендован прием сертралина по 100 мг в таблетке: 1/4 таблетки вечером после еды внутрь 2 нед, далее 1/2 таблетки вечером внутрь 2 нед, далее 1 таблетка вечером длительно (до года), – и Мебикса по 1 таблетке 3 раза в день 2 мес.

На повторных визитах через 3 нед и через 3 мес пациентка сообщила о регрессе панических атак, хорошей переносимости препаратов. Даны рекомендации при возникновении панических атак или тревоге начать Мебикс по 1 таблетке 3 раза в день курсом 2–4 нед.

Заключение

Таким образом, в приведенных клинических примерах показана высокая эффективность Мебикса как в

монотерапии при нетяжелых расстройствах невротического уровня, так и при более тяжелом психическом расстройстве при сочетании с антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – сертралином.

Врачи общей практики и терапевты – первичное медицинское звено, к которому обращаются пациенты с тревогой и соматоформными/соматизированными расстройствами. Именно терапевт должен рекомендовать больному обратиться к психиатру/психотерапевту и назначить Мебикс для снятия симптомов тревоги в период дообследования пациента и исключения органической патологии или до получения специализированной помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Медведев В.Э. Пациент с астенией в общей медицинской практике. *Терапия*. 2022;8(9):107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.107-113
- Medvedev V.E. Patient with asthenia in general medical practice. *Therapy*. 2022;8(9):107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.107-113 (in Russian).
- Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-6. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116
- Medvedev V.E. Anxiety-depressive spectrum disorders against the background of COVID-19: treatment options. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(2):111-6. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (in Russian).
- Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. *РМЖ*. 2021;5:648.
- Kotova O.V., Belyaev A.A., Akarachkova E.S. Modern methods of diagnosis and treatment of anxiety and depressive disorders. *RMJ*. 2021;5:648. (in Russian).
- Драпкина О.М., Федин А.И., Дорощева О.А. и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):64-70. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3280
- Drapkina O.M., Fedin A.I., Dorosheva O.A. et al. The influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):64-70. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3280 (in Russian).
- Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет*. 2018;(21):50-5. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-50-55
- Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychovegetative syndrome: difficulties in diagnosis and effective treatment. *Medical Council*. 2018;(21):50-5. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-50-55 (in Russian).
- Медведев В.Э., Котова О.В., Зуйкова Н.Л. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии для лечения и профилактики психических расстройств у пациентов с неврологическими заболеваниями. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):6-12. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00265
- Medvedev V.E., Kotova O.V., Zuykova N.L. et al. Efficiency of psychopharmacotherapy and psychotherapy for the treatment and prevention of mental disorders in patients with neurological diseases. *Clinical review in general medicine*. 2023;4(6):6-12. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00265 (in Russian).
- Meuret AE, Tunnell N, Roque A. Anxiety Disorders and Medical Comorbidity: *Treatment Implications*. *Adv Exp Med Biol* 2020;1191:237-61. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_15
- Котова О.В., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Респираторные панические атаки и COVID-19. *Практическая медицина*. 2021;19(1):29-33.
- Kotova O.V., Artemenko A.R., Belyaev A.A. et al. Respiratory panic attacks and COVID-19. *Practical medicine*. 2021;19(1):29-33 (in Russian).
- Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):54-64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64
- Mosolov S.N., Parfenov V.A., Amelin A.V. et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2023;15(5):54-64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64 (in Russian).
- Love AS, Love R. Anxiety Disorders in Primary Care Settings. *Nurs Clin North Am* 2019;54(4):473-93. DOI: 10.1016/j.cnur.2019.07.002
- Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Проблемы психосоматического здоровья у женщин в период менопаузы. *Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии*. 2021;1(3):28-32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000021
- Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Problems of psychosomatic health in women during menopause. *Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductive medicine*. 2021; 1 (3): 28-32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000021 (in Russian).
- Арушанян Э.Б. Анксиолитические средства. Ставрополь: Ставроп. гос. мед. институт, 2001.
- Arushanyan E.B. Anxiolytic agents. Stavropol: Stavropol State Medical Institute, 2001 (in Russian).
- Громов Л., Дудко Е. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. *Вестник фармакологии и фармации*. 2003;10:11-7.
- Gromov L., Dudko E. "Typical" and "atypical" tranquilizers. *Bulletin of Pharmacology and Pharmacy*. 2003;10:11-7 (in Russian).
- Свинцицкий А.С., Воронков Е.Г. Новая группа психотропных средств – транквилизаторы с ноотропным компонентом, их место в повседневной врачебной практике. Киев, 2001.
- Svintsitsky A.S., Voronkov E.G. A new group of psychotropic drugs – tranquilizers with a nootropic component, their place in everyday medical practice. Kyiv, 2001 (in Russian).
- Карпов А.М., Зимакова И.Е., Макаричиков Н.С. Результаты изучения применения мебикара и ноотропных препаратов с целью повышения эффективности трудовой реабилитации инвалидов – психически больных. *Неврологический вестник*. 1994; XXVI(3-4):38-41.
- Karpov A.M., Zimakova I.E., Makarchikov N.S. Results of the study of the use of mebicar and nootropic drugs to improve the effectiveness of labor rehabilitation of mentally ill disabled people. *Neurological Bulletin*. 1994; XXVI(3-4):38-41 (in Russian).

16. Окоороков А.А. Акушерские аспекты применения мебикара. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1991.
Okorokov A.A. Obstetric aspects of mebicar application. Abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Rostov-on-Don, 1991 (in Russian).
17. Адаптол. 10 лет клинического применения: сборник статей. Киев, 2012.
Adaptol. 10 years of clinical use: collection of articles. Kyiv, 2012 (in Russian).
18. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мекбикар. В помощь практическому врачу. 1990; вып. 1.
Zimakova I.E., Zaikonnikova I.V., Lebedev O.V., Khmel'nitskiy L.I. Mebikar. To help the practicing physician. 1990; issue 1 (in Russian).
19. Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблум М.М. Оптимизация лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М, 2012.
Zaslavskaya R.M., Shcherban E.A., Teyblum M.M. Optimization of treatment of meteor- and magnetosensitive patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. Moscow: Medpraktika-M, 2012 (in Russian).
20. Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Опыт применения мебикара у пациентов с вегетативной дисфункцией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и тревожными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):56-63.
Zhitkova Yu.V., Khasanova D.R. Experience of using mebicar in patients with autonomic dysfunction combined with cognitive impairment and anxiety disorders. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):56-63 (in Russian).
21. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Шевченко О.С. Коррекция Адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Врачебная практика*. 2008;(1):23-9.
Lapshina L.A., Kravchun P.G., Shevchenko O.S. Correction of psychopathological manifestations and oxidative stress in patients with myocardial infarction by Adaptol. *Medical practice*. 2008;(1):23-9 (in Russian).
22. Медведев В.Э. Психические расстройства репродуктивного цикла у женщин. *Психиатрия*. 2022;20(2):85-96. DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-85-96
Medvedev V.E. Mental disorders of the reproductive cycle in women. *Psychiatry*. 2022;20(2):85-96. DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-85-96 (in Russian).
23. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.И. и др. Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия: возможности фитотерапии. *Здоровье женщины*. 2017;(3):28-36.
Tatarczuk T.F., Kosey N.V., Regeda S.I. et al. Hyperprolactinemia in the genesis of stress-induced infertility: possibilities of herbal therapy. *Women's Health*. 2017;(3):28-36 (in Russian).
24. Медведев В.Э. Диагностика и терапия психосоматических расстройств генеративного цикла женщин в общей медицинской практике (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(4):276-84. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284
Medvedev V.E. Diagnostics and therapy of psychosomatic disorders of the reproductive cycle of women in general medical practice (literature review). *Archives of Internal Medicine*. 2022; 12(4):276-84. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284 (in Russian).
25. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):84-90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90
Medvedev V.E. Therapy of mental disorders of the generative cycle in women. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(2):84-90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 (in Russian).
26. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности Адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин. *Доктор.Ру*. 2009;6(50).
Mkrtychyan V.R. Therapeutic possibilities of Adaptol in the treatment of vegetative disorders in women. *Doctor.Ru*. 2009;6(50) (in Russian).
27. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата Адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(10):30-3.
Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Nikishena I.S. et al. Clinical and neurophysiological study of the effectiveness of the drug Adaptol in the treatment of emotional burnout syndrome. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010;110(10):30-3 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, психиатр, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, вице-президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-8653-596X

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент Международного общества «Стресс под контролем», зам. глав. врача реабилитационного центра Rehaline. ORCID: 0000-0002-7629-3773

Беляев Антон Андреевич – невролог, мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-7186-870X

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 20.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, International Society for the Study of Stress "Stress Under Control". E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Vladimir E. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-8653-596X

Elena S. Akarachkova – Dr. Sci. (Med.), International Society for the Study of Stress "Stress Under Control", Rehabilitation Center Rehaline. ORCID: 0000-0002-7629-3773

Anton A. Belyaev – Research Assistant, Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medical Care. ORCID: 0000-0002-7186-870X

Received: 05.08.2024

Revised: 20.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Хроническая боль, коморбидная психическим расстройствам: обзор литературы и клиническое наблюдение

Д.С. Петелин^{✉1}, П.С. Исаева², М.В. Ксенофонтова³, О.Ю. Сорокина¹, Б.А. Волель^{1,4}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия;

⁴ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

[✉]petelinhome1@yandex.ru

Аннотация

Хроническая боль относится к числу важнейших проблем современной клинической медицины, что связано с ее высокой распространенностью, негативным влиянием на уровень функционирования и качество жизни пациентов, а также сложностями с подбором эффективной лекарственной терапии. Показатели популяционной распространенности хронической боли в течение жизни по разным данным варьируют от 11% до 40%. В современных публикациях была доказана ассоциация различных болевых синдромов с основными психопатологическими состояниями, в числе которых аффективные расстройства, тревожные расстройства, зависимость от психоактивных веществ, а также расстройства личности. В настоящее время доступно большое количество методик, которые способствуют снижению выраженности хронической боли. В связи с акцентом настоящей публикации на ассоциации с психическими расстройствами преимущественно обсуждаются методики, применяемые в психиатрической практике. Речь идет о психофармакотерапии, психотерапии и нелекарственных биологических методах терапии. Чтобы проиллюстрировать основные положения, представленные в обзоре литературы, в статье представлено клиническое наблюдение.

Ключевые слова: боль, хроническая боль, терапия, клиническое наблюдение, психические расстройства, коморбидность.

Для цитирования: Петелин Д.С., Исаева П.С., Ксенофонтова М.В., Сорокина О.Ю., Волель Б.А. Хроническая боль, коморбидная психическим расстройствам: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 62–70. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00461

Chronic pain comorbid with mental disorders: literature review and clinical case

Dmitry S. Petelin^{✉1}, Polina S. Isaeva², Maya V. Ksenofontova³, Olga Yu. Sorokina¹, Beatrice A. Volel^{1,4}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³ Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia;

⁴ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

[✉]petelinhome1@yandex.ru

Abstract

Chronic pain is one of the main problems of modern clinical medicine. It is associated with its high prevalence, negative impact on the level of development and the life quality of patients, as well as difficulties in selecting effective drug therapy. According to various data, the population prevalence of chronic pain during life varies from 11% to 40%. Modern publications have proven the connection of various pain syndromes with unpredictable psychopathological conditions, including affective disorders, anxiety disorders, addiction to psychoactive substances, and personality disorders. Currently, a large number of methods that reduce the severity of chronic pain are available. Due to the emphasis of this article on the consequences associated with painful disorders, only methods used in psychiatric practice are discussed. This includes psychopharmacotherapy, psychotherapy and non-drug biological methods of therapy. In order to illustrate the main provisions presented in the review literature, the article offers a clinical observation.

Keywords: pain, chronic pain, therapy, clinical observation, mental disorders, comorbidity.

For citation: Petelin D.S., Isaeva P.S., Ksenofontova M.V., Sorokina O.Yu., Volel B.A. Chronic pain comorbid with mental disorders: literature review and clinical case. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 62–70 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00461

Введение

Хроническая боль относится к числу важнейших проблем современной клинической медицины, что связано с ее высокой распространенностью, негативным влиянием на уровень функционирования и качество жизни пациентов, а также сложностями с подбором эффективной лекарственной терапии [1]. Патогенез хронической боли в настоящее время считается мультифакторным, и

в целом данное расстройство традиционно рассматривается в рамках биопсихосоциальной парадигмы [2]. Согласно накапливающимся данным, существенную роль в формировании хронической боли и ее персистенции могут играть психологические и психопатологические факторы, что повышает роль специалистов в области ментального здоровья в ведении таких пациентов [3]. Настоящая публикация направлена на краткий

обзор проблемы хронической боли, ее связи с психическими расстройствами и психологическими особенностями пациентов, а также современных способов терапии. Обзор литературы проиллюстрирован клиническим наблюдением из практики психотерапевтического отделения УКБ №3 Сеченовского Университета.

Распространенность хронической боли

Показатели популяционной распространенности хронической боли в течение жизни, по разным данным, варьируют от 11% до 40%. Одномоментная же распространенность, по данным исследования, проведенного US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), составляет примерно 20,4% граждан США [4]. Систематический обзор A. Fayaz и соавт. [5], включающий исследования, проведенные в Великобритании, определяет общий показатель распространенности хронической боли равным 23,5%, из которого частота умеренной и тяжелой инвалидизирующей боли варьирует от 10,4% до 14,3%.

Другая работа из Великобритании, 4-летнее крупномасштабное исследование, показала, что ежегодный уровень заболеваемости хронической болью составляет 8,3%, а частота выздоровления – 5,4% [6].

Таким образом, можно сделать вывод о широкой представленности хронической боли в популяции и тенденции к повышению распространенности данного состояния с течением времени.

Негативное влияние хронической боли на уровень функционирования и качество жизни

Негативное влияние хронической боли на качество жизни было убедительно показано авторами крупномасштабного исследования, включавшего 46 394 респондентов в Европе, страдающих от хронической боли [7]. Интервьюеры зачитали респондентам список мероприятий и попросили оценить свою способность выполнять эти мероприятия по 3-балльной шкале, т.е. оценить себя как вполне способных, менее способных или больше не способных принимать в них участие. По результатам, 22% респондентов (n=4786) были менее способны поддерживать отношения с близкими и друзьями, 5% – больше не могли, 24% (n=3874) стало тяжелее водить автомобиль, 23% – это делать были уже не способны. Поддерживать сексуальные отношения стало тяжелее 24% (n=3708), стало невозможным – для 19%. Самообслуживание затруднилось у 24% (n=4780), стало невозможным – у 6%; 29% (n=4228) респондентов стало сложнее работать вне дома, для 32% – перестало быть возможным. Посещение социальных мероприятий стало реже у 34% (n=4675), исчезло – у 14%. Ходить стало тяжелее 40% (n=4822), перестали ходить – 7%; 42% (n=4658) респондентов испытывает трудности с выполнением домашних обязанностей, 12% – больше не могут их выполнять. Поднятие тяжестей стало сложнее для 42% опрошенных (n=4784), 23% – больше не способны это делать. Выполнять физические упражнения стало тяжелее для 50% (n=4615), невозможно – для

23%. Проблемы со сном испытывают 56% (n=4794), у 9% – бессонница.

В данном исследовании также были получены данные по влиянию хронической боли на трудоспособность населения. Хроническая боль оказывает влияние на трудоустройство у 26% респондентов (n=4215), а не оказывает – у 74%. Средний срок, проведенный на больничном у 1980 респондентов за последние 6 мес, составил 7,8 дня.

Факторы риска хронизации боли

В недавнем нарративном обзоре S. Mills и соавт. [8] были обобщены доступные в настоящее время данные о том, какие факторы риска повышают вероятность хронизации боли. Было показано, что у пожилых пациентов хроническая боль встречается чаще, чем у более молодых групп пациентов. По-видимому, данный эффект связан с большим бременем болезни и более высоким риском получить травму, которая может вызывать боль. Так, было показано, что у людей с опоясывающим лишаем в возрасте от 50 до 54 лет вероятность развития постгерпетической невралгии составляет 8%, в то время как у людей в возрасте от 80 до 84 лет вероятность ее развития составляет 21%.

Гендерный фактор также оказывает влияние. Мужчины реже жалуются на хроническую боль или испытывают ее, чем женщины, а девочки чаще жалуются на боль в нескольких местах, чем мальчики. Более того, женщины, испытывающие боль, чаще используют неадаптивные стратегии преодоления, которые предрасполагают их к хронической боли и снижению функциональных способностей.

Было также показано, что у женщин более низкий болевой порог и толерантность к боли, и они с большей вероятностью испытывают большую интенсивность и неприятие боли. Несмотря на недостаточность информации о механизмах, лежащих в основе этих специфических для пола различий в восприятии боли и ее распространенности, имеются некоторые доказательства роли эстрогенов и генетики, включая специфические для пола различия во вкладе генов, связанных с болью.

Этнические различия в распространенности и исходах состояний, связанных с болью, существуют, хотя механизмы, лежащие в их основе, остаются недостаточно изученными. Имеются данные, что пациенты белой расы испытывают меньшую боль и реже приобретают инвалидность, связанную с болью, чем чернокожие пациенты. Опрос 500 тыс. человек в Великобритании показал, что представители белой расы реже сообщали о хронической боли, чем те, кто этнически относился к чернокожим, азиатам или смешанной этнической принадлежности. При этом после корректировки на уровень дохода, занятость и неблагоприятные жизненные события связь между этнической принадлежностью и хронической болью, о которой сообщали сами респонденты, была значительно ослаблена. Было установлено, что распространенность хронической боли и связанной с ней инвалидности в развивающихся странах выше, чем в развитых.

Распространенность хронической боли сильно зависит от социально-экономических факторов. Те, кто находится в плохом социально-экономическом положении, чаще испытывают хроническую боль, чем жители более обеспеченных районов. При этом интенсивность их боли выше, и они чаще испытывают более высокий уровень стресса.

Курение связано с этиологией нескольких состояний, вызывающих хроническую боль. Вероятно, связь между курением и хронической болью зависит от количества выкуренных сигарет. Перекрестное популяционное исследование о влиянии курения на боль у пациентов ($n=2307$) [9] представляет следующие данные: курение наиболее тесно связано с болью в позвоночнике (относительный риск – ОР 2,89, 95% доверительный интервал – ДИ 2,21–3,77), за которой следуют головная боль (ОР 2,47, 95% ДИ 1,73–3,53), боль в туловище (ОР 2,17, 95% ДИ 1,45–2,74) и боли в конечностях (ОР 1,99, 95% ДИ 1,45–2,73).

В свою очередь, употребление алкоголя согласно метаанализу [10], включавшему 642 587 испытуемых, было связано с более низкой вероятностью хронической боли (отношение шансов – ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95). Однако связь была нелинейной и характеризовалась значительными изменениями в различных диапазонах дозровок алкоголя. Данный эффект нуждается в дальнейшем обсуждении и уточнении.

Физические упражнения и подвижность оказывают положительное влияние на хроническую боль, улучшая качество жизни и физические функции, уменьшение выраженности боли и небольшое количество побочных эффектов.

Несбалансированное питание (нерегулярный прием пищи, потребление фастфуда и сладостей) также могут способствовать ухудшению состояния, поскольку рациональное питание улучшает обезболивание и снижает сердечно-сосудистые факторы риска хронической боли.

Ожирение (индекс массы тела более 30) является независимым предиктором хронической боли. Ожирение усиливает хроническую боль несколькими способами, в том числе создает нагрузку на суставы, снижает физическую активность и способствует общей дезадаптации организма, возможен также определенный вклад ассоциированного с ожирением микровоспаления [11].

В последние годы также был доказан вклад генетических факторов в хронификацию болевых синдромов. Гены влияют на развитие хронической боли на многих уровнях, формируя восприятие хронической боли, влияя на эмоциональные, поведенческие и биологические процессы. Чувствительность к болевым раздражителям и переносимость боли частично определяются при помощи генетических предикторов [12].

Сексуальное насилие и жестокое обращение. Пережившие сексуальное насилие и жестокое обращение подвергаются риску развития хронической боли и других проблем со здоровьем [13]. Пациенты с историей изнасилования или сексуального насилия примерно в 2,5–3,5 раза более склонны к развитию фибромиалгии,

хронической мышечно-скелетной боли или хронической тазовой боли.

Ассоциация между хронической болью и ментальным здоровьем

В современных публикациях была доказана ассоциация различных болевых синдромов с основными психопатологическими состояниями, в числе которых аффективные расстройства, тревожные расстройства, зависимость от психоактивных веществ, а также расстройства личности.

Аффективные расстройства. Предполагаемая текущая или 12-месячная распространенность высоких уровней депрессивных симптомов превышает 50% у лиц с фибромиалгией [14], расстройством височно-нижнечелюстного сустава [15], хронической болью в позвоночнике [16] и хронической болью в животе [17].

Предполагаемая распространенность депрессии превышает 20% у лиц с артритом [18], тогда как распространенность является самой низкой у лиц с невропатической болью [19].

Среди всех групп хронической боли распространенность большого депрессивного расстройства колеблется от 2% до 61%, распространенность дистимии колеблется от 1% до 9% и распространенность биполярного расстройства колеблется от 1% до 21%. [20]

Тревожные расстройства. Расчетная текущая или 12-месячная распространенность высоких уровней тревожности или наличия тревожного расстройства превышает 50% у лиц с расстройством височно-нижнечелюстного сустава [21], фибромиалгией [22] и хронической болью в животе [23], тогда как распространенность превышает 35–40% у лиц с мигренью [24], тазовой болью [25] и артритом [26]. Распространенность тревожности была самой низкой у лиц с диагнозом спинальной боли или невропатической боли. Во всех группах хронической боли распространенность генерализованного тревожного расстройства колеблется от 1% до 10%, а распространенность панического расстройства колеблется от 1% до 28%. Аналогично, распространенность агорафобии во всех группах боли колеблется от 1% до 8%, а распространенность посттравматических стрессовых расстройств колеблется от 1% до 23% [27].

Наркотическая зависимость. У взрослых с хронической болью, получающих длительную опиоидную терапию, предполагаемая текущая распространенность опиоидной зависимости в 2 систематических обзорах [28, 29] составляет от 1% до 43%. Важные факторы риска, связанные с употреблением психоактивных веществ у взрослых с хронической болью, получающих длительную опиоидную терапию, включают в себя историю злоупотребления опиоидами, историю лечения наркотической зависимости и историю употребления запрещенных наркотиков, включая каннабис [30, 31]. Люди с хронической болью подвержены риску других расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Расчетная текущая или 12-месячная распространенность употребления алкоголя и других неопиоидных наркотиков наиболее высока у взрослых с фибромиалгией [32],

хронической болью в позвоночнике [33] или артритом [34] и наиболее низкая у лиц с невропатической болью [35] или мигренью [36]. Во всех группах боли распространенность злоупотребления алкоголем или алкогольной зависимости составляет до 22% [16, 37], а комбинированная распространенность злоупотребления наркотиками составляет до 25% [36, 38].

Характеристики личности и расстройства личности. Более высокие уровни невротизма у лиц с хронической болью были связаны: с повышенной реакцией на боль [39]; большей инвалидностью и более низким качеством жизни [40]; использованием пассивных стратегий совладания [41]; большей болью, связанной со страданиями [42], и большей тревогой, связанной с болью.

Расстройство личности у лиц с хронической болью колеблется до 28%, распространенность нарциссического расстройства личности – до 23%, истерического расстройства личности – до 23%, зависимого расстройства личности – до 17% и обсессивно-компульсивного расстройства личности – до 16% [16, 43, 44].

Терапия хронической боли

В настоящее время доступно большое количество методик, которые способствуют снижению выраженности хронической боли. В связи с акцентом настоящей публикации на ассоциации с психическими расстройствами преимущественно обсуждаются методики, применяемые в психиатрической практике. Речь идет о психофармакотерапии, психотерапии и нелекарственных биологических методах терапии.

Психофармакотерапия. Двумя наиболее часто применяемыми при хронической боли классами препаратов являются антидепрессанты и противосеипептические препараты.

По данным метаанализа 2015 г., включавшего 229 исследований [45], среди групп антидепрессантов большую эффективность в терапии боли показали трициклические антидепрессанты (ТЦА) [NNT¹ 50%=3,6 (95% ДИ 3,0–4,4)] и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [NNT 50%=6,4 (95% ДИ 5,2–8,4)].

ТЦА являются наиболее часто используемыми препаратами у пациентов с хронической болью. Обезболивающий эффект ТЦА представляет собой комбинацию нескольких механизмов действия [46]. Серотонинергическая и норадренергическая активность ТЦА обеспечивают нисходящее бульбоспинальное ингибирующее влияние на активность спинномозговых нервов. Также ТЦА ингибируют поглощение аденозина, известного своим анальгезирующим эффектом. Наконец, немаловажными механизмами антиноцицептивного эффекта являются: блокада натриевых каналов, взаимодействие с опиоидными и глутаматными рецепторами [47]. Подобное многообразие механизмов проти-

воболевого действия ТЦА объясняет, почему они начинают обезболивать в дозах, которые заведомо недостаточны для оказания антидепрессивного действия.

Ниже приведены данные по эффективности ТЦА (NNT 50%) при некоторых видах хронической боли:

- диабетическая невропатия: NNT 3,0; 95% ДИ 2,4–4,0;
- постгерпетическая невралгия NNT 2,3; 95% ДИ 1,7–3,3;
- атипичная лицевая боль NNT 2,8; 95% ДИ 2,0–4,7.

Основным ограничением для широкого применения ТЦА является неблагоприятный профиль побочных эффектов, включающий антихолинергическое действие, нарушение сердечного ритма и снижение порога судорожной готовности.

Механизм анальгетического действия ИОЗСН подобен механизму действия ТЦА и главным образом объясняется серотонинергической и норадренергической активностью в отсутствие влияния на опиоидные и глутаматные рецепторы.

В исследовании [48] с включением 26 обзоров (156 уникальных исследований и более 25 тыс. участников) эффективность ИОЗСН была доказана в 11 сравнениях: при болях в спине (размер эффекта -5,3, 95% ДИ от -7,3 до -3,3), послеоперационной боли (размер эффекта от -7,3, ДИ от -12,9 до -1,7), невропатической боли (размер эффекта -6,8, ДИ от -8,7 до -4,8) и фибромиалгии (коэффициент риска 1,4, 95% ДИ 1,3–1,6).

Противосеипептические препараты. Противосеипептические препараты, в частности габапентин и прегабалин, доказали свою эффективность при лечении ряда нейропатических болевых состояний, включая постгерпетическую невралгию, диабетическую периферическую невропатию и повреждения спинного мозга (диапазон NNT 2,9–7,7) [49].

По результатам метаанализа [50], 18 из 25 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) прегабалина (150–600 мг в день) для терапии невропатической боли были положительными, с высоким окончательным качеством доказательств. При этом более высокий ответ наблюдался при приеме 600 мг в день, чем при приеме 300 мг. Объединенный NNT составил 7,7 (6,5–9,4). Из 14 РКИ, посвященных эффективности габапентина (900–3600 мг в день), 9 были положительными. Из 6 РКИ габапентина замедленного высвобождения или габапентина энакарбила (1200–3600 мг в день) – 4 положительных. Комбинированный NNT составил 6,3 (5,0–8,3) для габапентина и 8,3 (6,2–13) для габапентина ER/энакарбила. Не было никаких доказательств эффекта дозы–реакции. Безопасность была хорошей [NNH 25,6 (15,3–78,6) для габапентина и 31,9 (17,1–230) для габапентина замедленного высвобождения].

Большинство исследований с использованием других противосеипептических препаратов были отрицатель-

¹ NNT – Number Needed to Treat, число пациентов, которое нужно пролечить. Здесь и далее обозначает меру эффективности терапии, выраженную через число пациентов, которым нужно назначить лечение, чтобы гарантированно увидеть положительный результат. Чем ниже NNT, тем эффективнее лечение. 50% в данном случае указывает на то, что в качестве положительного результата рассматривалось уменьшение выраженности боли вдвое от первоначального уровня.

ными. Топирамат, зонисамид и окскарбазепин/карбамазепин имели худший профиль безопасности с комбинированным NNT 6,3 (5,1–8,0), 2,0 (1,3–4,6) и 5,5 (4,3–7,9) соответственно.

Психотерапевтические подходы

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). В метаанализе А. Williams и соавт. [51] исследовали эффективность КПТ хронической невропатической боли. Было включено 59 исследований с участием 69 пациентов. По итогам КПТ оказала умеренную эффективность в уменьшении боли, небольшую эффективность по улучшению трудоспособности и отсутствие пользы в уменьшении дистресса в конце терапии. Через 6 мес КПТ не показала эффективности в уменьшении боли, улучшении трудоспособности. В конце лечения КПТ также показала небольшую эффективность в аспектах боли, нетрудоспособности и дистресса.

Терапия принятия и ответственности (АСТ). В еще одном метаанализе изучены 11 исследований (из которых 10 валидны для метаанализа) с участием 836 пациентов. Были получены данные о том, что АСТ оказывает достоверное положительное влияние на уровень функционирования, снижает дистресс, однако влияние непосредственно на выраженность боли было незначительным [52].

Терапия осознанности (Mindfulness). Влияние терапии осознанности на уменьшение симптомов хронической боли исследовано в еще одном метаанализе [53]. работу вошло 38 исследований (30 валидны для метаанализа) с участием 3536 пациентов. Терапия уменьшила боль по сравнению со смешанными контрольными группами, но более качественные исследования имели меньший эффект.

Нелекарственные биологические методы терапии

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). ТМС – методика, направленная на неинвазивную стимуляцию головного мозга при помощи ритмически меняющегося во времени магнитного поля. Метаанализ [54], включивший 12 исследований на 350 участниках с фокальной и генерализованной хронической болью, демонстрирует эффективность анальгезирующего действия ТМС при хронической боли. Наибольший клинический эффект развивался при высокочастотной стимуляции первичной моторной коры (М1), механизм анальгезирующего действия при такой стимуляции несмотря на доказанный эффект нуждается в дальнейшем уточнении.

По результатам другого исследования [55], ТМС показала значительную эффективность в снижении хронической боли при самых разных заболеваниях, в числе которых постинсультный болевой синдром, невропатия тройничного нерва, периферическая невропатия, болевой синдром, связанный с повреждением спинного мозга, а также при фибромиалгии.

Транскраниальная электрическая стимуляция (tDCS). В метаанализе [56] были проанализированы

14 исследований (10 контролируемых и 4 перекрестных). Анализ данных 8 контролируемых исследований дает предварительные доказательства уменьшения боли при применении активного tDCS по сравнению с имитацией. Однако существенная статистическая неоднородность и высокий риск предвзятости первичных исследований препятствуют выработке более убедительных рекомендаций. Исследование терапевтического использования tDCS в отношении боли представлено в метаанализе [57]. Анализ на основе доказательств включал только исследования, основанные на повторных сеансах tDCS с процедурой фиктивного контроля tDCS; для класса I требовалось 25 пациентов или более, получивших активное лечение, в то время как для исследований класса II было принято меньшее число пациентов – 10–24. Текущие доказательства не позволяют давать какие-либо рекомендации уровня А (определенная эффективность) для терапии боли. Уровень рекомендации В (вероятная эффективность) предлагается для (i) анодной tDCS левой первичной моторной коры – М1 (с правым орбитофронтальным катодом) при фибромиалгии. Уровень рекомендации С (возможная эффективность) предлагается для анодной tDCS левой М1 (на контралатеральной стороне боли, с правым орбитофронтальным катодом) при хронической невропатической боли в нижних конечностях, вторичной по отношению к поражению спинного мозга.

Глубокая мозговая стимуляция (DBS). В обзоре [58] выявлено 6 исследований (между 1977 и 1997 гг.), соответствующих критериям. Места стимуляции включали перивентрикулярное/периаквадуктальное серое вещество (PVG/PAG), внутреннюю капсулу (IC) и сенсорный таламус (ST). Долгосрочный показатель облегчения боли был самым высоким при DBS PVG/PAG (79%) или PVG/PAG плюс сенсорный таламус/внутренняя капсула (87%). Стимуляция только сенсорного таламуса была менее эффективна (58% долгосрочного успеха) ($p < 0,05$). DBS была более эффективна при ноцицептивной боли, чем при деафферентационной (63% против 47% долгосрочного успеха; $p < 0,01$). Долгосрочный успех был достигнут у более чем 80% пациентов с некупируемой болью в пояснице (неудачная операция на позвоночнике) после успешной пробной стимуляции. Пробная стимуляция была успешной примерно у 50% пациентов с постинсультной болью, а 58% пациентов с постоянной имплантацией достигли постоянного облегчения боли. Более высокие показатели успеха были отмечены при фантомных болях конечностей и невропатиях.

В еще одной работе проведен ретроспективный анализ долгосрочных результатов DBS для лечения невропатической боли. Электроды были имплантированы 21 пациенту в вентрокаудальное таламическое ядро – Vc (n=13) или как в Vc, так и в периаквадуктальное/перивентрикулярное серое вещество – PAG/PVG (n=8). После введения электродов у 9 (43%) пациентов наблюдалось существенное снижение болевых ощущений при отсутствии стимуляции (эффект вставки). Эффекты стимуляции изучались сразу после операции или при

возвращении боли у пациентов после введения электродов (испытания стимуляции). Пациентам со снижением болевых ощущений более чем на 50% имплантировали генератор импульсов (IPG). Интересно, что у пациентов, у которых наблюдался эффект вставки, наблюдалась тенденция к успешному испытанию стимуляции ($p=0,08$). В целом 13 из 21 прооперированных пациентов (62%) успешно прошли стимуляцию и получили IPG (12 с электродами в Vc и один как в Vc, так и в PAG/PVG). Семь пациентов (33%) не получили пользы от стимуляции, и им удалили электроды. У одного пациента наблюдался длительный эффект введения, и стимуляция не потребовалась. Из 13 пациентов, получивших IPG, 8 прекратили стимуляцию в течение первого года лечения. Только 5 пациентов сохранили долгосрочную пользу (4 со стимуляцией в Vc и один как в Vc, так и в PAG/PVG) [59].

Целью исследования [60] было определение эффективности DBS при лечении различных типов трудноизлечимых головных и лицевых болей. Семи пациентам была проведена установка электродов DBS в перивентрикулярную/периакведуктальную серую область и/или вентропостеромедиальное ядро таламуса. Было показано статистически значимое улучшение показателей боли (визуальной аналоговой шкалы – ВАШ и Макгилла), а также качества жизни, связанного со здоровьем (SF-36v2) после операции. Существует широкая вариабельность результатов лечения пациентов, но в целом DBS может быть эффективным методом лечения. Наши результаты сравниваются с опубликованной литературой, и обсуждается положение электродов для эффективной аналгезии.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время существует большое количество методик лечения хронической боли, индивидуализированное применение которых позволяет улучшить состояние значительной части пациентов.

С целью проиллюстрировать основные положения, представленные в обзоре литературы, рассмотрим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка К.М.Е., 57 лет. Наследственность отягощена психопатологически – по восходящим линиям двое родственников страдали от неуточенного психического неблагополучия, несколько раз лечились в психиатрических стационарах, инвалидность не устанавливалась. У сына (27 лет) диагностировано паническое расстройство, проходит лечение препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с эффектом.

Пациентка родилась от нормально протекавшей беременности, роды в срок. Развивалась по возрасту, отличалась крепким здоровьем, болела редко. Вместе с тем с самого раннего возраста была характерна высокая тревожность – боялась темноты, плохо переносила сепарацию от родных, при необходимости непродолжительное время оставаться одной плакала. Детское дошкольное учреждение в связи с этим же посещала неохотно.

В школу пошла по возрасту, в коллективе сверстников адаптировалась удовлетворительно, однако на первых ролях не была. Отличалась дисциплинированностью, ответственно подходила к выполнению домашних заданий и активно работала на уроках, однако самостоятельно интерес проявляла лишь к гуманитарным предметам – литературе, изобразительному искусству и т.д. С подросткового возраста пыталась писать художественные произведения, подражая прочитанному на уроках литературы, рисовала.

Менструации с 13 лет, установились сразу, были болезненными, сопровождались ухудшением психического и соматического состояния в течение 2–3 дней до начала менструации. Беспокоили усиление тревожности, раздражительность, головокружение, вялость. Лекарств в связи с этими симптомами не принимала.

С 16 лет в компании сверстников начала курить и в последующем не заканчивала, примерно с 20 лет курила около половины пачки сигарет в день. Алкоголя при этом избегала – не нравилось чувство опьянения. В дальнейшем ограничивалась 1–2 бокалами вина несколько раз в течение года.

Интерес к противоположному полу с 15 лет, было несколько влюбленностей на расстоянии, в итоге вышла замуж после первых же развернутых отношений. В избраннике привлекли уверенность в себе, настрой на формирование совместного быта, надежность. Замуж вышла в 19 лет, до настоящего времени в браке.

После окончания школы поступила в техникум, однако не окончила его в связи с замужеством, в дальнейшем вела жизнь домохозяйки. С энтузиазмом занималась организацией быта, увлеклась кулинарией, шитьем, продолжала рисовать картины, которые развешивала дома или дарила знакомым, писала «в стол» рассказы. Отношения с мужем в браке оставались равными.

Были 2 беременности, завершившиеся родами. Оба раза период беременности переносила хорошо. Однако в послеродовом периоде формировалось нерезко выраженное психическое неблагополучие – отмечала нерезко сниженное настроение, плаксивость, чувство бессилия, казалось, что не может справиться с уходом за новорожденным, хотя фактически успешно выполняла все материнские обязанности. В отношениях с детьми в последующем была выражено тревожной, склонной к контролю, даже по достижении детьми совершеннолетия стремилась получить от них подробный отчет об их времяпровождении.

С раннего школьного возраста отмечала периодическое появление головных болей по типу обруча, диффузного давления на голову. В тот период головные боли переносила хорошо, значимо на общем самочувствии они не сказывались. Без видимой причины стала отмечать учащение до 7–8 раз в месяц и утяжеление головных болей примерно с 20 лет. Тогда же стала регулярно использовать препараты из класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для их купирования, с успехом. Со свойственной тревожностью всегда держала под рукой лекарства, они были разло-

жены в нескольких местах в квартире, где жила, всегда брала с собой блистер препарата.

Психическое неблагополучие без видимой провокации стало постепенно ухудшаться после 35 лет, когда свойственная и до этого пациентке тревожность постепенно усилилась. Начала замечать трудно контролируемое чувство нервозности, внутреннего напряжения без повода, начали появляться различные соматизированные симптомы, в числе которых головокружение, чувство сердцебиения, перебоев в работе сердца. Описанная симптоматика отмечалась практически ежедневно, меняясь лишь в интенсивности. В связи с имеющейся симптоматикой несколько раз обращалась к врачам разного профиля – кардиологу, неврологу, оториноларингологу. Органической патологии выявлено не было, принимала общеукрепляющие препараты без значимого эффекта. Спустя несколько лет от начала симптоматики стала отмечать ее определенное негативное влияние на качество жизни и функционирование – стала реже выходить из дома, встречаться с друзьями, переложила на родственников выполнение наиболее тяжелой работы по дому.

Менопауза с 49 лет, после начала отметила присоединение к уже имеющимся симптомам нарушений сна по типу частых ночных пробуждений, принимала успокаивающие растительные препараты без эффекта.

Актуальное развернутое психическое неблагополучие отметила в возрасте 53 лет, когда во время выполнения работы по дому после неудачного движения головой развился выраженный эпизод болей в области мышц шеи и надплечья. Ощущала болевую симптоматику как развернутый мышечный спазм, чувство мучительного диффузного напряжения, сопровождающееся жжением. Испытывала выраженную тревогу по поводу болей, опасалась, что могло произойти «защемление» нервного пучка. После нескольких таблеток НПВП выраженность боли снизилась, однако полностью боль купирована не была. Обратилась к неврологу, был поставлен диагноз вертеброгенной цервикалгии, рекомендованы курсовой прием НПВП, использование воротника Шанца для снижения нагрузки на шейный отдел позвоночника.

С этого периода боль хронифицировалась – пациентка отмечала ежедневное наличие болевой симптоматики в области шеи, также более частыми стали и приступы головных болей. Максимально ограничивала подвижность шеи за счет использования воротника и ограничения физических нагрузок, на ежедневной основе читала популярную медицинскую литературу о болях в шее, однако каких-либо развернутых концепций на этот счет не строила. От рекомендованной лечебной физкультуры в дальнейшем отказалась из опасения, что может тем самым усилить симптоматику. Несколько раз пробовала принимать курс миорелаксантов (tizанидин, баклофен), однако быстро отказывалась от их приема в связи с развитием побочных эффектов – дневной сонливости, ортостатической гипотензии.

В возрасте 57 лет в связи с сохранением симптоматики обратилась на консультацию в Клинику нервных болезней, где была осмотрена неврологом и в связи с нали-

чием выраженной тревожности была направлена на консультацию в психотерапевтическое отделение.

Психический статус: выглядит на свой возраст, аккуратно одета, декоративной косметикой не пользуется. На приеме в воротнике Шанца. Выражение лица встревоженное, речь и мышление в несколько ускоренном темпе, сбивчиво рассказывает об имеющихся жалобах на психическое и соматическое неблагополучие. Выраженных расстройств мышления при этом не выявляется.

Причиной своего обращения называет хронифицированную боль в области мышц шеи, надплечья, а также головную боль. Боль в области шеи и мышц надплечья имеет хронический характер, отмечается ежедневно, пациентка буквально просыпается и засыпает с болями, также отмечает 2–3 пробуждения ночью, во время которых боль имеет достаточно интенсивный характер. Описывает боль как сжимающую, давящую и в то же время жгучую, усиливающуюся при движениях головой. Интенсивность болей оценивает на 5–6 баллов по ВАШ. Не может отвлечься от тревожных опасений по поводу того, что имеющаяся болевая симптоматика может в дальнейшем прогрессировать и привести к полной инвалидизации. Головные боли давящего характера по типу обруча отмечает до 10–15 дней в течение месяца, интенсивность по ВАШ – до 7 баллов. В связи с болевой симптоматикой бесконтрольно принимает НПВП, затрудняется подсчитать точное количество принимаемых за неделю таблеток.

Помимо описанного, при системном расспросе выявляется наличие у пациентки стойкой немотивированной тревожности с соматизированными симптомами, которые беспокоят даже тогда, когда интенсивность боли выражена незначительно. Сообщает об эпизодах несистемного головокружения, ускоренном сердцебиении, общем мышечном напряжении, потливости, чувстве внутреннего напряжения и опасениях, что может случиться нечто плохое.

Фон настроения при этом ближе к ровному, стойкой подавленности не отмечает, продолжает радоваться общению с близкими, при снижении интенсивности болей рисует, следит за чистотой в доме, привлекая родных к помощи в том случае, если требуется выраженная физическая нагрузка. Аппетит достаточный, в массе тела не теряет, сон нарушен по типу частых ночных пробуждений. Суицидальные мысли отрицает.

С собой принесла большое количество медицинской документации, включая дважды выполненные магнитно-резонансные томографии головного мозга и шейного отдела позвоночника, а также базовые рутинные обследования – органической патологии выявлено не было.

С учетом данных анамнеза, психического статуса и обследований был сформулирован следующий диагноз: генерализованное тревожное расстройство, хроническая цервикалгия, хроническая головная боль напряжения с формированием лекарственного злоупотребления.

Принимая во внимание хронический характер болевой симптоматики, выраженное негативное влияние на качество жизни и плохую переносимость миорелаксантов, было рекомендовано лечение в условиях стационара.

Согласилась на госпитализацию в психотерапевтическое отделение. Получала комплексную терапию в условиях стационара – дулоксетин с постепенной титрацией до 120 мг суточно для сочетанного воздействия на генерализованное тревожное расстройство и болевую симптоматику, amitriptilin внутривенно капельно 10 мг (№10), а также до 25 мг на ночь с целью коррекции абзуса и дополнительного противоболевого действия. Кроме того, был проведен краткий курс КПТ с коррекцией дисфункциональных установок, касающихся болевой симптоматики, после которого впервые согласилась посещать лечебную физкультуру.

Была выписана через 20 дней пребывания в стационаре с существенным улучшением – снизилась интенсивность болей в области шеи, прошли головные боли, исчезло ограничительное поведение, связанное с болями. Был купирован абзус НПВП. Существенно снизилась тревожность, нормализовался сон.

Рекомендовано продолжить прием дулоксетина 120 мг суточно и amitriptilina 25 мг на ночь длительно.

Заключение

Хроническая боль является важной медико-социальной проблемой, требующей пристального внимания медицинского сообщества. Доступные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют в пользу разнонаправленной связи хронической боли и различных психических расстройств. Тревожные расстройства, депрессии, зависимости от психоактивных веществ и другие психопатологические состояния способствуют хронификации боли, в связи с чем их диагностика и коррекция играют важную роль в ведении пациентов с хроническими болями. Доступный в настоящее время арсенал методов лечения – психофармакологических, психотерапевтических и нелекарственных биологических – позволяет индивидуализированно корректировать как хроническую боль, так и коморбидные ей психические расстройства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Данилов А.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;(1):30-6.
Danilov A.B. Biopsychosociocultural model and chronic pain. *Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2013;(1):30-6 (in Russian).
2. Аверченкова А.А., Парфенов В.А. Клинико-психологический и нейрофизиологический профиль пациентов с хронической люмбагией. *Российский журнал боли*. 2015;(1):59.
Averchenkova A.A., Parfenov V.A. Clinical, psychological and neurophysiological profile of patients with chronic lumbalgia. *The Russian Journal of Pain*. 2015;(1):59 (in Russian).
3. Волець Б.А., Петелин Д.С., Рожков Д.О. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;(11):17-24.
Volec B.A., Petelin D.S., Rozhkov D.O. Chronic back pain and mental disorders. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;(11):17-24 (in Russian).
4. Dahlhamer J, Lukas J, Zelaya C et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults. *Morbidity and mortality daily report* 2018;67(36):1001-6.
5. Fayaz A, Croft P, Langford R et al. Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016;(6):6.
6. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC et al. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002;99(1):299-307.
7. Breiwick H, Collett B, Ventafriida V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006;10(4):287.
8. Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 2019;123(2):273-83.
9. Naik AK, Tandani SK, Dudhgaonkar SP et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats. *Eur J Pain* 2006;10(7):573.
10. Cusi K, Isaacs S, Barb D et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract* 2022;28(5):528-62.
11. Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T et al. Comorbidity of obesity and pain in a general population: results from the Southern Pain Prevalence Study. *J Pain* 2007;8(5):430.
12. Du J, Liu Y, Yan W. Role of Changes in Magnetic Resonance Imaging or Clinical Stage in Evaluation of Disease Progression for Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *Eur Urol* 2020;78(2):64.
13. Paras ML, Murad MH, Chen LP et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302(5):550.
14. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I et al. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *J of Affective Disorders* 2011;128(3):262-6.
15. Giannakopoulos N.N., Keller L., Rammelsberg P., Schmitter M. et al. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *Journal of Dentistry* 2010;38(5):369-76.
16. Dersh J, Gatchel RJ, Mayer T et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic disabling occupational spinal disorders. *Spine* 2006;31(10):1156-62.
17. Sasaki T, Minagawa M, Yamamoto T, Ichihashi H. A case of the Rett syndrome with acute encephalopathy induced during calcium hopantenate treatment. *Brain Dev* 1991;13(1):52-5.
18. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE et al. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1219-25.
19. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5(3):143-9.
20. Raphael KG, Janal MN, Nayak S et al. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain* 2006;124(1-2):117-25.
21. Burris JL, Cyders MA, de Leeuw R et al. Posttraumatic stress disorder symptoms and chronic orofacial pain: an empirical examination of the mutual maintenance model. *J Orofac Pain* 2009;23(3):243-52.
22. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B et al. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One* 2012;7(5):e37504.
23. Van Oudenhove L, Törnblom H, Störsrud S et al. Depression and Somatization Are Associated With Increased Postprandial Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):866-74.
24. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111(1-2):77-83.
25. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008;180(4):1378-82.
26. Murphy LB, Sacks JJ, Brady TJ et al. Anxiety and depression among US adults with arthritis: prevalence and correlates. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(7):968-76.

27. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 2007;129(3):332-42.
28. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146(2):116-27.
29. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015;156(4):569-76.
30. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010;105(10):1776-82.
31. Boscarino JA, Rukstalis MR, Hoffman SN, Han JJ et al. Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *J Addict Dis* 2011;30(3):185-94.
32. Raphael KG, Janal MN, Nayak S et al. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain* 2006;124(1-2):117-25.
33. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 2007;129(3):332-42.
34. Arnold LM, Hudson JL, Keck PE et al. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1219-25.
35. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
36. Saunders K, Merikangas K, Low NC et al. Impact of comorbidity on headache-related disability. *Neurology* 2008;70(7):538-47.
37. Reme SE, Tangen T, Moe T, Eriksen HR. Prevalence of psychiatric disorders in sick listed chronic low back pain patients. *Eur J Pain* 2011;15(10):1075-80.
38. Zhao Y, Liu J, Zhao Y, Thethi T et al. Predictors of duloxetine versus other treatments among veterans with diabetic peripheral neuropathic pain: a retrospective study. *Pain Pract* 2012;12(5):366-73.
39. Evers AWM, Kraaijmaat FW, van Riel PLCM, Bijlsma JWJ. Cognitive, behavioral and physiological reactivity to pain as a predictor of long-term pain in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 2001;93(2):139-46.
40. Cvijetic S, Bobic J, Grazio S et al. Quality of Life, Personality and Use of Pain Medication in Patients with Chronic Back Pain. *Applied Research Quality Life* 2014;(9):401-11.
41. Ramírez-Maestre C, López-Martínez AE, Zarazaga RE. Personality characteristics as differential variables of the pain experience. *J Behav Med* 2004;27(2):147-65.
42. Kadimpati S, Zale EL, Hooten MW et al. Associations between Neuroticism and Depression in Relation to Catastrophizing and Pain-Related Anxiety in Chronic Pain Patients. *PLoS One* 2015;10(4):e0126351.
43. Uguz F, Çiçek E, Salli A et al. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(1):105-7.
44. Weisberg JN. Personality and personality disorders in chronic pain. *Curr Rev Pain* 2000;4(1):60-70.
45. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
46. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM et al. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol* 2022;20(2):384-402.
47. Iancu I, Lowengrub K, Dembinsky Y et al. Pathological gambling: an update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2008;22(2):123-38.
48. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ* 2023;380:e072415.
49. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397(10289):2082-97.
50. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
51. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11(11):CD007407.
52. Hughes LS, Clark J, Colclough JA et al. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain* 2017;33(6):552-68.
53. Hilton L, Hempel S, Ewing BA et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med* 2017;51(2):199-213.
54. Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus* 2019;11(10):e6019.
55. Young NA, Sharma M, Deogaonkar M. Transcranial magnetic stimulation for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am* 2014;25(4):819-32.
56. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, Jones AKP. Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain* 2020;21(11-12):1085-100.
57. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128(1):56-92.
58. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2005;12(5):515-9.
59. Hamani C, Schwab JM, Rezai AR et al. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of inferential effect. *Pain* 2006;125(1-2):188-96.
60. Green AL, Owen SL, Davies P, Moir L. Deep brain stimulation for neuropathic cephalalgia. *Cephalalgia* 2006;26(5):561-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петелин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии и психосоматики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: petelinhome1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2228-6316

Исаева Полина Сергеевна – клинический ординатор каф. детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0009-0004-4220-0315

Ксенофонтова Майя Вадимовна – студентка фак-та клинической психологии ФГБОУ ВО МГППУ. ORCID: 0009-0001-7104-0208

Сорокина Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, зав. психотерапевтическим отделением УКБ №3, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0001-8863-8241

Волевь Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, директор ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; вед. науч. сотр. отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0003-1667-5355

Поступила в редакцию: 19.08.2024

Поступила после рецензирования: 27.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Petelin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petelinhome1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2228-6316

Polina S. Isaeva – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0009-0004-4220-0315

Maya V. Ksenofontova – Student, Moscow State University of Psychology and Education. ORCID: 0009-0001-7104-0208

Olga Yu. Sorokina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8863-8241

Beatrice A. Volel – Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Leading Res. Officer, Mental Health Research Center. ORCID: 0000-0003-1667-5355

Received: 19.08.2024

Revised: 27.08.2024

Accepted: 29.08.2024

Меньше мигрени.
Больше радостных
моментов!

АДЖОВИ

фреманезумаб
раствор для подкожного
введения, 150 мг/мл



АДЖОВИ – препарат первой линии для профилактического лечения мигрени¹

- ✓ До 100% освобождения от приступов у каждого 5-го пациента с эпизодической и каждого 10-го пациента с хронической мигренью к 12 мес. лечения, в рамках исследования HALO²
- ✓ Раннее начало действия³ – снижение количества пациентов с головной болью уже на 2-й день, по результатам исследования FOCUS³
- ✓ Фреманезумаб включён в Международные и Российские клинические рекомендации как средство первого выбора для профилактики мигрени^{1,4,5}

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аджови. Регистрационный номер: ЛП-006070. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл содержит фреманезумаб 150 мг. Показания к применению: профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению): терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): реакции в месте инъекции (боль, уплотнение, эритема; зуд и др). Особые указания (полную информацию см. в инструкции по применению): серьезные реакции гиперчувствительности. В редких случаях при применении фреманезумаба отмечались анафилактические реакции. Реакции возникали в течение 24 часов после введения препарата, однако в некоторых случаях реакции отмечались позднее. Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из клинических исследований исключались пациенты со значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистой ишемией или тромботическими событиями. Безопасность и эффективность препарата Аджови у таких пациентов не установлены. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. AJO-RU-NP-00547-DOC-05.2024

1. Клинические рекомендации – Мигрень. МЗ РФ. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2. Доступно 05.09.2023. 2. Friedman D.I. and Cohen J. M. Emerg Top Life Sci. 2020 Sep 8;4(2):179-190. 3. Brandes J.L. et al. Presented at the 19th Congress of the International Headache Society, 7 Sep 2019, Dublin, Ireland. 4. Sacco et al. The Journal of Headache and Pain (2022) 23:67. 5. Charles A.C. et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. Headache. 2024 Apr;64(4):333-341.

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. AJO-RU-00403-DOC-06.2024.

ООО «Тева» Россия, 115054, ул. Валовая, дом 35, тел.: +7-495-644-22-34, факс: +7-495-644-22-35, www.teva.ru

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ДОСТУПНОГО ЗДОРОВЬЯ

teva



Обзор

Анальгетический потенциал витаминов группы В

О.А. Шавловская✉

АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия

✉shavlovskaya@imsmu.ru

Аннотация

Витамины группы В являются важнейшими кофакторами аксонального транспорта, синтеза нейромедиаторов и многих клеточных метаболических путей. Нейротропные витамины группы В (B_1 – тиамин, B_6 – пиридоксин, B_{12} – цианокобаламин) давно обсуждаются в качестве модуляторов воспаления и боли. Известен обезболивающий эффект нейротропных витаминов группы В при пероральном назначении и парентеральном введении, как в эксперименте на животных моделях, так и в клинической практике. Каждый из витаминов группы В принимает участие в энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, оказывает регулирующее воздействие на трофику и нервную систему. Доказаны синергетические взаимодействия: как внутригрупповая кумуляция эффектов витаминов группы В, так и потенциация действия лекарственных препаратов других групп (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты) при совместном назначении с витаминами группы В. Витамины группы В подавляют активность провоспалительных медиаторов, регулируют нейромедиаторы ноцицептивной и невропатической боли. Некоторые из этих процессов включают целенаправленную активацию нисходящей системы модуляции боли и специфических внутриклеточных путей, оказывающих противовоспалительное, антиоксидантное и регенерирующее действие на нервную систему. Анальгетическая эффективность витаминов группы В продемонстрирована и в монотерапии, и в комплексной терапии совместно с НПВП при лечении пациентов с болями в нижней части спины, полинейропатией различной этиологии (диабетической, алкогольной, токсической). Эффективность комплекса высокодозных витаминов группы В превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов. Витамин B_{12} усиливает антиноцицептивное действие НПВП в большей степени, чем B_1 и B_6 , поэтому в клинической практике рекомендуется использовать комплекс витаминов этой группы. Использование комбинации витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_7 , B_9 , B_{12}) с холином, инозином, парааминобензойной кислотой при хронической боли обосновано, поскольку они воздействуют на патогенетические механизмы формирования боли. Препарат, содержащий комплекс из 11 витаминов группы В, может применяться при хроническом болевом синдроме.

Ключевые слова: боль, болевой синдром, витамины группы В.

Для цитирования: Шавловская О.А. Анальгетический потенциал витаминов группы В. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 72–78. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00462

Review

Vitamins B analgesic potential

Olga A. Shavlovskaya✉

International Restorative Medicine University, Moscow, Russia

✉shavlovskaya@imsmu.ru

Abstract

B vitamins are the most important cofactors of axonal transport, neurotransmitter synthesis and many cellular metabolic pathways. B vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine, B_{12} – cyanocobalamin) neurotropic role has long been discussed as modulators of inflammation and pain. The analgesic effect of neurotropic B vitamins is known for oral administration and parenteral administration, both in animal model experiments and in clinical practice. Each of the B vitamins participates in energy, fat, protein, water-salt metabolism, has a regulating effect on the trophism and the nervous system. Synergistic interactions have been proven: intra-group accumulation of the effects of B vitamins, and potentiation of the action of medicine drugs of other groups (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anticonvulsants) when administered together with vitamins of group B. Vitamins of group B suppress the activity of proinflammatory mediators, regulate neurotransmitters of nociceptive and neuropathic pain. Some of these processes include targeted activation of the descending pain modulation system and specific intracellular pathways that have anti-inflammatory, antioxidant and regenerating effects on the nervous system. The analgesic efficacy of B vitamins has been demonstrated both in monotherapy and in complex therapy together with NSAIDs in the treatment of patients with lower back pain, polyneuropathy of various etiologies (diabetic, alcoholic, toxic). The effectiveness of the complex of high-dose B vitamins exceeds the effectiveness of monotherapy with one of the vitamins. Vitamin B_{12} enhances the antinociceptive effect of NSAIDs to a greater extent than B_1 and B_6 , therefore, in clinical practice it is recommended to use a complex of vitamins of this group. The use of a combination of B vitamins (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_7 , B_9 , B_{12}) with choline, inosine and paraaminobenzoic acid in chronic pain is justified, since they affect the pathogenetic mechanisms of pain formation. Drug, containing a complex of 11 B vitamins, may be used for chronic pain syndrome.

Keywords: pain, pain syndrome, vitamins B.

For citation: Shavlovskaya O.A. Vitamins B analgesic potential. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 72–78 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00462

Введение

Боль классифицируется как ноцицептивная (вызванная повреждением тканей), невропатическая (вызванная повреждением нервов) и ноципластическая (вызванная повышенной чувствительностью нервной си-

стемы), и все они влияют на принятие решений о диагностике и лечении на всех уровнях [1].

Давно обсуждается роль нейротропных витаминов группы В (B_1 – тиамин, B_6 – пиридоксин, B_{12} – цианокобаламин) как модуляторов воспаления и боли. Вита-

мины группы В регулируют воспалительные медиаторы, нейромедиаторы ноцицептивной и невропатической боли. Некоторые из этих процессов включают целенаправленную активацию нисходящей системы модуляции боли и специфических внутриклеточных путей, оказывающих противовоспалительное, антиоксидантное и регенерирующее действие на нервную систему [2].

Витамины группы В – это группа из 8 водорастворимых витаминов (V_1 – тиамин, V_2 – рибофлавин, V_3 – ниацин, V_5 – пантотеновая кислота, V_6 – пиридоксин, V_7 – биотин, V_9 – фолат, V_{12} – кобаламин), которые являются важнейшими кофакторами аксонального транспорта, синтеза нейромедиаторов и многих клеточных метаболических путей [3, 4].

Известен и доказан обезболивающий эффект витаминов группы В (V_1 , V_6 , V_{12}) как в эксперименте на животных моделях (крысы, мыши), так и в клинической практике при пероральном назначении и парентеральном введении [5, 6]. Эффективность витаминов группы В продемонстрирована у пациентов с болевыми синдромами различного происхождения (боль в нижней части спины, полинейропатия) [7, 8], как их комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [9], антиконвульсантами [10], так и в монотерапии [11].

Механизм действия витаминов группы В

Тиамин (витамин V_1) играет ключевую роль в качестве кофермента в углеводном обмене, который является основным источником энергии для нервных волокон. Тиаминпиридофосфат необходим для подачи пирувата в окислительный энергетический обмен, что в конечном итоге приводит к выработке аденозинтрифосфата [12]. Кроме того, несколько исследований показывают, что он действует как локальный антиоксидант, тем самым защищая нервы от окислительного повреждения. Тиамин отвечает за метаболизм нервных тканей, выработку ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обменах, оказывает регулирующее воздействие на трофику и нервную систему. Разные формы витамина V_1 , такие как тиамин дисульфид, тиамин гидрохлорид, бенфотиамин, обладают противоболевым и противоопухолевым эффектами [13].

Рибофлавин (витамин V_2) в его кофакторных формах флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) играет фундаментальную роль в энергетическом обмене, антиоксидантном потенциале клеток и метаболических взаимодействиях с другими микроэлементами, включая железо, витамин V_6 и фолиевую кислоту [14]. Активные формы рибофлавина (витамин V_2) необходимы для синтеза ниацина (витамин V_3), пиридоксина (витамин V_6), фолиевой кислоты (витамин V_9) и всех гемовых белков. Витамин V_2 также необходим для глюкогенеза – процесса образования углеводов из белков и жиров. Его антиоксидантный эффект жиз-

ненно важен для клеточного дыхания и функционирования иммунной системы [3]. Витамин V_2 необходим для усвоения остальных витаминов группы В и участвует в широком спектре процессов в организме. Гиповитаминоз рибофлавина неблагоприятно отражается на состоянии естественного иммунитета. Потребность в рибофлавине увеличивается при повышенных физических нагрузках, а также при приеме оральных контрацептивов. Недостаток рибофлавина характеризуется поражением кожного покрова, слизистой оболочки ротовой полости, появляются длительно не заживающие трещины в углах рта, наблюдаются дерматит носогубной складки, общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы, васкуляризация роговицы глаза, конъюнктивит. Выраженная недостаточность рибофлавина вызывает глубокие функциональные и структурные изменения в коре надпочечников, нарушаются процессы синтеза гемоглобина вследствие снижения активности костного мозга (происходит развитие анемии) и обмена железа [15]. Биологическая роль производных рибофлавина, флавиновых коэнзимов – ФМН и ФАД – заключается в их участии в метаболических реакциях других витаминов, в частности V_6 и V_9 [15]. Способствует превращению триптофана в никотиновую кислоту (витамин РР), сохранению целостности эритроцитов. В метаболизме фолатов ФАД-зависимая дегидрогеназа восстанавливает 5,10-метилтетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, следовательно, вместе с витамином V_{12} принимает участие в гемопоэзе. ФМН-зависимая пиридоксалькиназа превращает пиридоксин в активную форму – пиридоксальфосфат, таким образом, опосредованно участвует в реализации противоболевого эффекта [15]. В виде монотерапии применяется внутримышечно при гипо- и авитаминозе V_2 , а также в комплексной терапии кожных заболеваний (при зудящих дерматозах, нейродермитах).

Функциональными кофакторами, полученными из ниацина (никотиновой кислоты, витамина РР, витамина V_3), являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД+), его фосфорилированная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ+) и их восстановленные формы – НАДФ-Н. Эти кофакторы, вместе именуемые пулом NADPH, тесно связаны со всеми важными биоэнергетическими, анаболическими и катаболическими путями во всех формах жизни. Этот пул также способствует посттрансляционным модификациям белков и генерации вторичных мессенджеров [16]. У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, ниацин увеличивал экспрессию гена и белка адипонектина (гормона, регулирующего катаболизм жирных кислот), а также снижал уровень цитокинов: хемокина MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), интерлейкина-1 β и частоту активированных макрофагов [4]. Никотиновая кислота применяется внутрь, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно) в составе комбинированной терапии болевых синдромов, таких как невропатия лицевого нерва, диабетическая полинейропатия [15].

Широко используемые в качестве пищевых добавок холин (витамин В₄) и его производные (холина альфосцерат, альфа-глицерофосфохолин, холина битартрат, лецитин, цитиколин) являются холинергическими соединениями и назначаются для улучшения памяти и когнитивных функций. Холин является предшественником различных метаболитов, включая нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды фосфатидилхолин и сфингомиелин, а также донор метила бетаин [17]. Вследствие низкой гигроскопичности холина битартрат широко используется в пищевых добавках. Донор метила бетаин, производное холина, облегчает цитозольное повторное метилирование гомоцистеина в метионин в реакции, катализируемой ферментом бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазой. Ту же реакцию катализирует метионинсинтаза, которая использует метилкобаламин в качестве кофактора и является витамином В₁₂-зависимым ферментом [18]. В доклинических исследованиях продемонстрирован холинсберегающий эффект добавок с витамином В₁₂, у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ отмечено снижение концентрации холина в крови, что дает обоснование для создания витаминных комплексов, в которых холин (битартрат холина) связан с витамином В₁₂ [17], что опосредованно может реализовать анальгетический эффект.

Пантотеновая кислота (витамин В₅) является незаменимым витамином, поскольку она необходима для синтеза кофермента А (КоА), ключевого кофактора в цикле трикарбоновых кислот и метаболизме жирных кислот [4]. Катаболизм КоА генерирует пантеин, на который действуют ванины, также известные как пантотеиназы, которые генерируют пантотенат и цистеамин, последний из которых усиливает воспаление [4]. Клинически проявления недостаточности пантотеновой кислоты характеризуются различными симптомами, в том числе болезненными чувствительными расстройствами: парестезиями, чувством жжения стоп (синдром «жжения стоп»), головной болью [15].

Пиридоксин (витамин В₆) играет важную роль в метаболизме жирных кислот, углеводов и аминокислот и ключевую роль в производстве энергии в цикле лимонной кислоты. Он участвует в метаболизме аминокислот, одноуглеродных реакциях, гликогенолизе и глюконеогенезе, синтезе гема и образовании триптофана из ниацина (витамин В₃), а также в липидном обмене и гормональном действии и при необходимости обеспечивает дополнительную глюкозу [19]. Недостаточная обеспеченность этим витамином обнаруживается у 50–70% населения России [15]. Для дефицита витамина В₆ характерны среди прочих симптомов болевые чувствительные нарушения (периферические полиневриты, парестезии). Среди других витаминов группы В витамин В₆, фолиевая кислота (витамин В₉) и витамин В₁₂ способствуют метаболизму гомоцистеина и участвуют в метаболизме белков и аминокислот, которые играют важную роль в реализации физической активности во время нагрузки. Среди них фолиевая кислота (витамин В₉) и витамин В₁₂ также являются ключевыми пи-

тательными веществами для восстановления поврежденных клеток и тканей в качестве коферментов для синтеза ДНК, синтеза эритроцитов, метаболизма аминокислот и разложения нечетных цепей жирных кислот, соответственно [19]. Пиридоксин в виде монопрепарата применяется внутрь, внутривенно, внутримышечно или подкожно при гипо- и авитаминозе В₆, в неврологии среди прочих заболеваний, при болевом поражении периферического нерва (радикулите, невралгии и невритах), в дерматологии – при зудящих дерматозах (дерматитах, герпетическом поражении кожи, опоясывающем лишае, нейродермите, псориазе, экссудативном диатезе) [15], реализуя свое анальгетическое действие.

Биотин (витамин В₇) – водорастворимый витамин группы В, который действует как кофактор пяти карбоксилаз. Поскольку биотинзависимые карбоксилазы катализируют необходимые клеточные метаболические функции, считается, что дефицит биотина связан с различными патологическими состояниями [20]. Биотин функционирует как кофермент, необходимый для биологической активности пяти известных биотинзависимых карбоксилаз: ацетил-КоА-карбоксилаз типов I и II, пируват-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и метилкротонил-КоА-карбоксилазы. Ацетил-КоА-карбоксилаза типа I сосредоточена преимущественно в скелетных мышцах [15]. Среди возможных последствий дефицита биотина наблюдаются мышечные боли. Вероятно, лекарственные препараты, в состав которых входит биотин, могут проявлять обезболивающий противоспазматический эффект.

В кросс-секционном исследовании приняли участие 7387 взрослых иранцев в возрасте 20–70 лет с целью определить потребность в витаминах группы В. В ходе исследования было установлено, что инозитол/инозин (витамин В₈) подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина-1, -12, провоспалительного белка-1α) [21]. Указанный механизм действия (подавление провоспалительных цитокинов) опосредованно проявляется в реализации анальгетического эффекта.

Фолиевая кислота (витамин В₉) участвует в процессах системы кроветворения. Основным клиническим проявлением недостатка фолиевой кислоты является мегалобластная макроцитарная анемия, характеризующаяся появлением в крови больших незрелых кровяных клеток – мегалобластов [15]. Фолиевая кислота играет важную роль в регуляции формирования нервных клеток эмбриона во время беременности, что необходимо для его нормального развития. При совместном применении с фолиевой кислотой (витамин В₉) с витамином В₁₂ увеличивается синтез серотонина и дофамина [22], что особо важно для пациентов с нейропатической и дисфункциональной болью. Фолиевая кислота и метаболически связанные витамины группы В необходимы для производстве S-аденозилметионина –

универсального донора метильной группы, участвующей в продукции нейротрансмиттеров [23].

Парааминобензойная кислота (витамин В₁₀) – один из компонентов фолиевой кислоты [24], необходима для образования интерферона. Представляет собой органическое соединение, промежуточный продукт пути синтеза нуклеиновых кислот и сборки ДНК. Парааминобензойная кислота в составе витаминного комплекса потенцирует анальгетическое действие других витаминов группы В [1].

Кобаламин (витамин В₁₂) – самый крупный и сложный витамин в организме человека. Его структура состоит из корриинового кольца, аналогичного гемоглобину, и хлорофилла [25]. Анальгетический эффект витамина В₁₂, известный с 1950-х годов, проявляется в регенерации нерва, ингибировании фермента циклооксигеназы и других сигнальных путей, передающих боль [25]. Кобаламин необходим в качестве кофактора реакции цитозольной метионинсинтазы и реакции митохондриальной метималонил-КоА-мутаза. Дефицит витамина В₁₂ может проявляться нарушениями в системе кроветворения, полинейропатии [26]. Клинически неврологическая симптоматика проявляется в виде чувствительных нарушений (парестезии, онемение кистей и стоп). Механизмы обезболивающего действия витамина В₁₂ обусловлены ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов, подавлением эктопической активности в задних рогах головного мозга. В одном из систематических обзоров была подтверждена эффективность витамина В₁₂ при нейропатической боли [8].

Синергетические анальгетические эффекты витаминов В₁, В₆, В₁₂

Нейротропные витамины группы В (тиамин, пиридоксин, кобаламин) являются ключевыми звеньями в регенерации периферического нерва, получившего повреждение при воздействии различных факторов (сахарный диабет 2-го типа – СД 2, посттравматическая ишемия, алкоголизм/интоксикация и др.), оказывая антиоксидантное действие и предупреждая разрушение миелиновой оболочки. Применение нейротропных витаминов группы В позволяет избежать формирования периферической нейропатии, направляя процесс валлеровской дегенерации на регенерацию и ремиелинизацию [12]. Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на клинические проявления сенсорных невропатий [27].

В некоторых исследованиях продемонстрирован синергетический эффект при использовании комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂, что ведет к увеличению выработки норадреналина и 5-гидрокситриптамина и усиливает болеутоляющий эффект [28]. Данные ряда исследований свидетельствуют об антиноцицептивном, антиаллергическом и гипералгезическом эффектах комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂, а также об их синергическом действии с известными анальгетиками [2].

Сочетание витаминов В₁, В₆, В₁₂ способно усиливать антиноцицептивные эффекты неопиоидных анальгетиков в исследовании защитных рефлексов. В эксперименте обнаружено подавление ноцицептивных ответов в зрительном бугре. Анальгетический эффект витаминов группы В в отношении ноцицептивных и нейропатических болевых синдромов происходит за счет следующих механизмов: антиноцицептивный эффект комбинированного воздействия витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов; комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина, главных антиноцицептивных нейромедиаторов [29].

В 2020 г. в одном из проведенных метаанализов по оценке эффективности лечения пациентов (n=1108) с острой болью в нижней части спины продемонстрировано преимущество комбинированной терапии (диклофенак + тиамин + пиридоксин + цианокобаламин) над монотерапией диклофенаком. Комбинированная терапия была связана со значительным сокращением продолжительности лечения (около 50%) по сравнению с монотерапией диклофенаком ($p < 0,00001$) [9].

В одном из исследований продемонстрировано усиление эффекта НПВП (кеторолак 15 мг) при совместном назначении с витаминами группы В по сравнению с монотерапией НПВП (кеторолак 30 мг) у пациенток (n=100; средний возраст 29 лет) с сильной послеоперационной болью (кесарево сечение) [30]. Пик интенсивности боли (5,5 балла по визуальной аналоговой шкале) приходился на 6 ч после процедуры из-за отсутствия остаточного эффекта анестезии. Авторами сделан вывод [30]: комплексная терапия НПВП и витаминами группы В обеспечивает обезболивание у пациентов с выраженным болевым синдромом.

При диагностируемом снижении скорости проведения нервного импульса по миелинизированным Аδ-нервным волокнам, нейропатия уже прогрессирует в течение многих лет. Витамин В₁ является кофактором нескольких ферментов, участвующих в углеводном обмене, что особенно важно при диабетической нейропатии [31]. Бенфотиамин (300 мг/сут) в монотерапии или в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ в течение периода до 12 нед облегчает симптомы и восполняет дефицит у пациентов (n=40) с СД 2 и диабетической сенсомоторной полинейропатией [32].

У 1/2 пациентов с диабетической полинейропатией анальгетическая фармакотерапия является симптоматической и помогает облегчить выраженность нейропатической боли. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BOND у пациентов с СД 2 (n=60) дана оценка долгосрочных эффектов и влияния тиамина (бенфотиамина) на морфометрические, нейрофизиологические и клинические показатели у пациентов с СД 2 и сенсомоторной полинейропатией легкой и средней степени выраженности. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала бенфотиамин (300 мг 2 раза в сутки), 2-я – плацебо.

Продолжительность исследования составила 12 мес. Авторами получено [33], что при приеме бенфотиамина в дозе 600 мг/сут через 5 нед отмечается улучшение нейропатических симптомов.

Имеются данные о том, что антиноцицептивная активность различных лекарственных препаратов может усиливаться при назначении их в комбинации с витаминами группы В. При исследовании в эксперименте (крысы Wistar) оценивали антиноцицептивные значения витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) в соответствии с теоретической эффективной дозой (30 мг/кг) [28]. Витамины группы В назначали в комбинации с лекарственными препаратами (аторвастатин, правастатин или розувастатин). В ходе исследования было установлено, что на фоне приема витаминов группы В дозы лекарственных препаратов (аторвастатин $1,53 \pm 0,38$, правастатин $6,74 \pm 0,04$, розувастатин $4,26 \pm 0,39$ мг/кг) оказались статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем соответствующие теоретические значения этих лекарственных препаратов ($28,02 \pm 2,20$, $28,17 \pm 2,20$, $29,86 \pm 2,21$ мг/кг соответственно). При комбинированном лечении полученная эффективность была примерно в 18, 4 и 7 раз выше (для аторвастатина, правастатина и розувастатина соответственно), чем можно было ожидать эффект от препаратов по отдельности. Синергетические взаимодействия между витаминами группы В и статинами могут быть обусловлены их различными механизмами действия. Авторами сделан вывод [28]: применение статинов или витаминов группы В по отдельности может обеспечить приемлемый антиноцицептивный эффект, в то время как комбинация витаминов группы В с любым из статинов значительно усиливает эффект.

Комплекс витаминов группы В (B_1 и B_{12}) при заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом (диабетическая полинейропатия), оказывают влияние на центральную нервную систему, синтез и секрецию серотонина в нескольких областях мозга, блокирует метаболические пути, связанные с окислительным стрессом, а также их влияние на путь циклического оксида азота/гуанозинмонофосфата [10]. Синергия витаминов B_1 и B_{12} с антиконвульсантами (габапентином) позволяет уменьшить интенсивность боли.

Некоторые комбинации витаминов группы В продемонстрировали положительное влияние на пролиферацию кератиноцитов и фибробластов через 72 ч. Комбинации витаминов $B_9 + B_{12}$, $B_3 + B_5 + B_6 + B_{10}$, а также $B_3 + B_5 + B_7$ улучшают скорость заживления на 25–30% [34].

Анальгетический эффект витамина B_{12}

Исследования на экспериментальных моделях установили, что витамин B_{12} не только способствует регенерации нервов, но и стимулирует рост аксонов и дифференцировку Шванновских клеток [35]. Также витамин B_{12} усиливает регуляцию нейротрофического фактора головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF) и увеличивает скорость нервной проводимости, что может отражать часть процесса регенерации [36],

оказывает анальгетический эффект, уменьшает нейрогенные боли (снижает синтез глутамата в центральной нервной системе) [25, 35].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях продемонстрирован синергетический эффект витамина B_{12} в сочетании с другими обезболивающими препаратами, включая НПВП и опиаты [25]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что витамин B_{12} может функционировать посредством взаимодействия с рецептором капсаицина – транзиторный рецепторный потенциал ванilloида 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1 – TRPV1). TRPV1 – это рецептор, участвующий в обработке боли, реагирующий на тепло, кислоту и капсаицин притоком положительных ионов в клетку, что вызывает ощущение жгучей боли [37]. Витамин B_{12} , по-видимому, уменьшает эффекты TRPV1, уменьшая болевой сигнал. В экспериментальной модели у мышей на фоне витамина B_{12} отмечено снижение тепловой гипералгезии, что связывают с уменьшением притока TRPV1 [37].

Лечение витамином B_{12} в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами значительно улучшает функциональные показатели у пациентов при диабетической полинейропатии [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с нейропатической болью (интенсивность боли >7 баллов) вследствие диабетической полинейропатии средней и тяжелой степени назначали антиконвульсант или комбинацию антиконвульсанта с комплексом витаминов группы В курсом 12 нед. Наблюдала 2 группы пациентов: 1-я ($n=123$; возраст от 25 до 71 год; средний возраст $53,6 \pm 9,4$ года) получала прегабалин (300 мг/сут) в монотерапии; 2-я ($n=147$; возраст от 19 до 70 лет; средний возраст $52,5 \pm 10,5$ года) – комбинацию габапентина (900 мг/сут) с витаминами группы В (B_1 – 100 мг, B_{12} – 0,20 мг) [10]. В ходе исследования получено, что снижение интенсивности боли на фоне комбинированной терапии достигалось при дозе габапентина в 300 мг/сут и в той же пропорции, что и при приеме прегабалина в дозе 600 мг (максимальная доза). Данное рандомизированное контролируемое исследование подтверждает экспериментальные данные о синергизме витаминов группы В с габапентином в лечении нейропатической боли. Авторы заключили [10]: назначение витаминов группы В в комбинации с антиконвульсантом позволяет снизить дозу последнего, уменьшая тем самым дозозависимые побочные эффекты антиконвульсанта.

Рекомендации российских научных экспертных сообществ по применению витаминов группы В

Витамины группы В включены Клинические рекомендации Российского общества по изучению боли по диагностике и лечению нейропатической боли (2018 г.). Витамины группы В рассматриваются как средство дополнительной терапии, позволяющее усилить действие препа-

ратов 1-й линии лечения периферической нейропатической боли (уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендаций – В) [39].

Витамин В₁₂ включен в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 г.), утвержденные Российской ассоциацией эндокринологов, Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии [40].

Витамины группы В (витамин В₁ в комбинации с витаминами В₆ и/или В₁₂, АТХ код: А11ДВ) рекомендуются в дополнение к НПВП при острой неспецифической боли в нижней части спины (уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендаций – А) на основании имеющихся данных об усилении противовоспалительного действия комбинации витаминов группы В и НПВП [41].

Использование комбинации витаминов группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉, В₁₂) с холином, инозином и парааминобензойной кислотой при хронической боли обосновано, поскольку они воздействуют на патогенетические механизмы формирования боли. Препарат, содержа-

щий комплекс из 11 витаминов группы В, может применяться при хроническом болевом синдроме.

Заключение

При выборе терапии следует принимать во внимание, что эффективность комплекса высокодозных витаминов группы В превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов [39]. Комбинация тиамин и пиридоксин нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, обеспечивает умеренное анальгетическое действие, влияя, таким образом, на ноцицептивный компонент боли. Витамин В₁₂ усиливает антиноцицептивное действие НПВП в большей степени, чем В₁ и В₆, поэтому в клинической практике рекомендуется использовать комплекс витаминов этой группы. Совместное применение витаминов группы В оказывает кумулятивный обезболивающий эффект.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397(10289):2082-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
- Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci* 2023;26(3):235-53. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2034242
- Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B vitamins: functions and uses in medicine. *Perm J* 2022;26(2):89-97. DOI: 10.7812/TPP/21.204
- Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B-vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients* 2020;12(11):3380. DOI: 10.3390/nu12113380
- Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):118-23. DOI: 10.17116/jnevro20171179118-123
- Shavlovskaya O.A. Neurotropic effect of B vitamins in the complex treatment of pain syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):118-23. DOI: 10.17116/jnevro20171179118-123 (in Russian).
- Шавловская О.А., Бокова И.А. Комбинированные витаминные препараты в терапии болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(15):10-6. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-15-10-16
- Shavlovskaya O.A., Bokova I.A. Combined vitamin preparations in pain syndrome treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(15):10-6. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-15-10-16 (in Russian).
- Schloss J, Colosimo M. B Vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology Reports* 2017;19(12):76. DOI: 10.1007/s11912-017-0636-z
- Julian T, Syeed R, Glasgow N et al. B12 as a Treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients* 2020;12(8):2221. DOI: 10.3390/nu12082221
- Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Ariza CEA. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020;21(4):766-81. DOI: 10.1093/pm/pnz216
- Alvarado MA, Navarro AS. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B₁/B₁₂) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:4078695. DOI: 10.1155/2016/4078695
- Шавловская О.А., Бокова И.А. Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(1):40-7. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47
- Shavlovskaya O.A., Bokova I.A. Vitamins B effectiveness in different nosological forms. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(1):40-7. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47 (in Russian).
- Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int* 2021;2021:9968228. DOI: 10.1155/2021/9968228
- Smith TJ, Johnson CR, Koshy R. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1498(1):9-28. DOI: 10.1111/nyas.14536
- McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and clinical sequelae of riboflavin deficiency. *Ann Rev Nutr* 2023;43:101-22. DOI: 10.1146/annurev-nutr-061121-084407
- Мирошниченко А.Г., Крянга А.А. Фармакология витаминов, их аналогов и антагонистов: учебное пособие. Томск: СибГМУ, 2020. Режим доступа: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3253/1/tut_ssmu-2020-9.pdf
- Miroshnichenko A.G., Kryanga A.A. Pharmacology of vitamins, their analogues and antagonists: a tutorial. Tomsk: SibSMU, 2020. Available at: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3253/1/tut_ssmu-2020-9.pdf (in Russian).
- Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B₃ metabolome. *Biochem Soc Trans* 2019;47(1):131-47. DOI: 10.1042/BST20180420
- Kansakar U, Trimarco V, Mone P et al. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1148166. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148166
- King JH, Kwan STC, Bae S et al. Maternal choline supplementation alters vitamin B-12 status in human and murine pregnancy. *J Nutr Biochem* 2019;72:108210. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.07.001
- Lee MC, Hsu YJ, Shen SY et al. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin B complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial. *Int J Med Sci* 2023;20(10):1272-81. DOI: 10.7150/ijms.86738
- Kuroishi T, Sugawara S. Metabolomic analysis of liver from dietary biotin deficient mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2020;66(1):82-5. DOI: 10.3177/jnsv.66.82
- Mahdaviyar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A et al. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affective Disorders* 2021;288:92-8. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.055
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic pain in the elderly: mechanisms and perspectives. *Front Hum Neurosci* 2022;16:736688. DOI: 10.3389/fnhum.2022.736688
- McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty N. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015;74(1):46-55. DOI: 10.1017/S0029665114001554

24. Nara S, Parasher G, Malhotra BD, Rawat M. Novel role of folate (vitamin B₉) released by fermenting bacteria under Human Intestine like environment. *Sci Rep* 2023;13(1):20226. DOI: 10.1038/s41598-023-47243-0
25. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B₁₂ as a treatment for pain. *Pain Physician* 2019;22(1):E45-E52. PMID: 30700078
26. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Кобаламин в комплексной терапии и профилактике когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(3):120-5. DOI: 10.17116/jnevro2021121031120
Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D. Cobalamin in the complex treatment and prevention of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):120-5. DOI: 10.17116/jnevro2021121031120 (in Russian).
27. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):39-45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31
Kukushkin M.L. Vitamins of group B (B₁, B₆, B₁₂) in complex therapy of pain syndromes. *Russian journal of pain*. 2019;17(3):39-45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31 (in Russian).
28. Skiold L-CJ, Estefania R-PP, Carolina G-PMP et al. Synergistic interaction between B vitamins and statins to counter nociception in rats. *Drug Dev Res* 2021;82(3):440-7. DOI: 10.1002/ddr.21767
29. Coban O. Several dosage forms containing vitamin B and their use in therapy. B-complex vitamins – sources, intakes and novel applications. *Intech Open* 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/355404735_Several_Dosage_Forms_Containing_Vitamin_B_and_Their_Use_in_Therapy
30. Beltran-Montoya JJ, Herrerias-Canedo T, Arzola-Paniagua A et al. A randomized, clinical trial of ketorolac trometamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. *Saudi J Anaesth* 2012;6(3):207-12. DOI: 10.4103/1658-354X.101209
31. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023;131:72-83. DOI: 10.1055/a-1946-3813
32. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71-7. DOI: 10.5414/cpp43071
33. Bönhof GJ, Sipola G, Strom A et al. BOND study: a randomised double-blind, placebo-controlled trial over 12 months to assess the effects of benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in patients with type 2 diabetes with symptomatic polyneuropathy. *BMJ Open* 2022;12(2):e057142. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057142
34. Rembe J-D, Fromm-Dornieden C, Stuermer EK. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? *Adv Skin Wound Care* 2018;31(5):225-33. DOI: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9
35. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater* 2017;53:250-9. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.02.004
36. Sun H, Yang T, Li Q et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci* 2012;8:924-30. DOI: 10.5114/aoms.2012.31623
37. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E et al. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve constriction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol* 2015;762:326-32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.063
38. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK et al. Metaxn in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med* 2013;126:141-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022
39. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian association for the studying of pain. *Russian journal of pain*. 2018;4(58):5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025 (in Russian).
40. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019;24(S1):1-222. DOI: 10.14341/DM221S1
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;24(S1):1-222. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).
41. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1
Musculoskeletal (non-specific) pain in the lower back. Clinical guidelines. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Шавловская Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. восстановительной медицины и медицинской реабилитации, АНО ВО МУВМ. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

Поступила в редакцию: 01.08.2024

Поступила после рецензирования: 08.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

Received: 01.08.2024

Revised: 08.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Боль у детей и подростков

О.В. Котова^{✉1,2}, И.В. Бородулина³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Дети и подростки во всем мире часто страдают от боли, и для многих молодых людей боль носит хронический характер. Хроническая боль сопровождается изменением образа жизни и функционирования, а также развитием симптомов депрессии и тревоги. Распространенность хронической боли у детей во всем мире колеблется от 20 до 40%, около 8% детей отмечают сильную и частую боль, а 5% детей и подростков становятся инвалидами из-за боли. Головная боль (ГБ) – распространенная жалоба среди детей и подростков: к возрасту 3 лет жалобы на ГБ встречаются у 3–8% детей, к 5 годам – у 19,5%, к 7 годам – уже у 37–51,5%. Распространенность ГБ, независимо от подтипа, примерно одинакова среди девочек и мальчиков в возрасте до 12 лет. Основные подтипы ГБ, которые встречаются в педиатрической практике: мигрень (с аурой и без нее), ГБ напряжения, кластерная ГБ. Боль, в том числе ГБ, часто сопряжена с психическими расстройствами у детей и подростков. Так, в исследовании по изучению связи между ГБ и психическими расстройствами в репрезентативной выборке (10 123 человека) была подтверждена связь между ГБ, особенно мигренью, и психическими расстройствами у подростков. Наиболее сильные ассоциации были установлены между мигренью и расстройствами настроения и тревогой, расстройствами поведения, употреблением психоактивных веществ. Молодые люди с ГБ, особенно мигренью, чаще страдали множественными психическими расстройствами. В статье приводится клинический пример девочки 10 лет с расстройством аутистического спектра в сочетании с мигренью без ауры и депрессивным расстройством.

Ключевые слова: дети, подростки, боль, головная боль, транскраниальная магнитная стимуляция, клинический пример.

Для цитирования: Котова О.В., Бородулина И.В. Боль у детей и подростков. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 79–83. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00463

Pain in children and adolescents

Olga V. Kotova^{✉1,2}, Irina V. Borodulina³

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² International Society for the Study of Stress «Stress Under Control», Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]ol_kotova@mail.ru

Abstract

Pain is represented in the child and adolescent population all over the world, and many young adults have chronic pain. Chronic pain is accompanied by the lifestyle and functioning alteration, as well as by the development of depression and anxiety symptoms. The global prevalence of chronic pain among children varies between 20 and 40%, about 8% of children report frequent severe pain, and 5% of children and adolescents become disabled due to pain. Headache (HA) is a common complaint of children and adolescents: by the age of 3 years complaints of HA are reported in 3–8% of children, by the age of 5 years in 19.5%, by the age of 7 years in 37–51.5% of children. The prevalence of HA, regardless of the subtype, is almost the same in girls and boys under the age of 12 years. The main HA subtypes that occur in pediatric practice are as follows: migraine (with or without aura), tension-type HA, cluster HA. Pain, including HA, is often associated with mental disorders in children and adolescents. Thus, the study focused on assessing the relationship between HA and mental disorder in the representative sample (10,123 people) confirmed the association between HA, especially migraine, and mental disorders in adolescents. The strongest associations were reported between migraine and mood disorders and anxiety, behavioral disorders, and substance use. Young adults with HA, especially migraine, more often suffered from multiple mental disorders. The paper presents a clinical case of the 10-year-old girl with the autism spectrum disorder and the combination of migraine without aura and depressive disorder.

Keywords: children, adolescents, pain, headache, transcranial magnetic stimulation, case study

For citation: Kotova O.V., Borodulina I.V. Pain in children and adolescents. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 79–83. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00463

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием [1].

Младенцы (от нуля до 12 мес), дети (от 1 до 9 лет) и подростки (от 10 до 18 лет) составляют 27% (1,9 млрд) населения мира; доля лиц в возрасте 14 лет и младше колеблется от 12% (в Гонконге) до 50% (в Нигерии) [2]. Боль представлена в детской и подростковой популя-

ции во всем мире, и для многих молодых людей боль носит хронический характер. Хронические заболевания, которые сопровождаются болью, являются основной причиной заболеваемости детей и подростков в современном мире и представляют серьезную проблему для здоровья. Всемирная организация здравоохранения признает, что фармакологическое лечение боли у детей является серьезной проблемой здравоохранения большинства стран мира [3]. С патофизиологической

точки зрения и по разным классификациям, хроническая боль – ХБ (продолжительностью 3 мес и более) у детей может быть ноцицептивной, невропатической, идиопатической, висцеральной, болью при повреждении нервов, хронической скелетно-мышечной болью, ХБ в животе, связанной с генетическими заболеваниями, а также другими неизвестными причинами.

ХБ сопровождается изменением образа жизни и функционирования, а также развитием симптомов депрессии и тревоги [4].

Распространенность ХБ у детей во всем мире колеблется от 20 до 40%, около 8% детей отмечают сильную и частую боль, а 5% детей и подростков становятся инвалидами из-за боли [5]. Такая распространенность ХБ способствует росту числа госпитализаций в связи с хроническими болевыми состояниями, которые значительно участились за последнее десятилетие. При этом средняя продолжительность госпитализации почти в два раза больше, чем у детей без ХБ, а некоторые из них будут повторно госпитализированы по крайней мере один раз в течение года после их первой госпитализации [6]. Проблема еще и в том, что дети и подростки с ХБ проходят тщательное медицинское обследование у многих специалистов с целью выявить причину боли, прежде чем их направят в клинику боли [7].

Большинство детей с ХБ имеют два или более фактора риска, которые усложняют курательность таких пациентов [8]:

- склонность подростков с ХБ к более пассивному или зависимому стилю преодоления трудностей;
- родители с хроническими заболеваниями;
- нерешенные семейные проблемы;
- ранний опыт боли;
- трудности в обучении/развитии;
- склонность к перфекционизму.

Это естественным образом влияет на функционирование, в том числе посещаемость школы – дети с ХБ испытывают больше трудностей, связанных со школой, чем их здоровые сверстники:

- из-за частых пропусков школы в связи с посещением врача;
- болевых кризисов;
- побочных эффектов лекарств;
- отсутствия адаптированной среды в школе [9].

Во взрослом состоянии наблюдается прогрессирование ХБ. От 35 до 73% детей и подростков с ХБ подвержены риску прогрессирования ХБ во взрослом возрасте. Так, головная боль (ГБ) сохраняется примерно у 70% детей через 30 лет после постановки диагноза. У детей с ХБ может появиться боль в других областях, а не в тех местах, где возникла первоначальная боль. Во взрослом возрасте каждый шестой пациент с ХБ сообщает о ХБ в детстве или подростковом возрасте [10, 11].

Если остановиться на ГБ, то нужно отметить, что это также распространенная жалоба среди детей и подростков: к возрасту 3 лет жалобы на ГБ встречаются у 3–8% детей, к 5 годам – у 19,5%, к 7 годам – уже у 37–51,5%. Распространенность ГБ, независимо от подтипа,

примерно одинакова среди девочек и мальчиков в возрасте до 12 лет. Основные подтипы ГБ, которые встречаются в педиатрической практике:

- мигрень (с аурой и без нее);
- ГБ напряжения;
- кластерная ГБ.

ГБ напряжения – наиболее распространенный подтип ГБ среди пациентов, ее распространенность в 2–3 раза превышает распространенность мигрени [12, 13]. ГБ напряжения – наиболее частый вариант ГБ у школьников: в возрасте от 7 до 17 лет она встречается у 36,8% учащихся. Более 15% школьников испытывают ГБ один раз в неделю и ежемесячно из-за нее до 12% детей пропускают один день занятий в школе [14, 15].

Боль, в том числе ГБ, часто сопряжена с психическими расстройствами у детей и подростков. Так, в исследовании по изучению связи между ГБ и психическими расстройствами в репрезентативной выборке (10 123 человека) была подтверждена связь между ГБ, особенно мигренью, и психическими расстройствами у подростков. Наиболее сильные ассоциации были установлены между мигренью и расстройствами настроения и тревогой, расстройствами поведения, употреблением психоактивных веществ. Молодые люди с ГБ, особенно мигренью, чаще страдали множественными психическими расстройствами [12]. Также имеются связи между мигренью и другими психическими расстройствами, в частности употреблением психоактивных веществ, деструктивным поведением, расстройствами пищевого поведения (большинство случаев соответствовало перееданию, лишь немногие соответствовали критериям анорексии или булимии). Ожирение связано как с мигренью, так и с другими подтипами ГБ [12]. Также описывают частое сочетание ГБ и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [16]. Среди взрослых с сильной ГБ или мигренью вероятность наличия двух или более психических расстройств была в 6 раз выше, что было показано в популяционных исследованиях, в частности в исследовании NHANES [17].

Возможные патофизиологические взаимодействия психических расстройств и ГБ:

1. Серотонинергическая нейротрансмиссия, которая нарушена как при тревоге и депрессии, так и при мигрени. Хронически низкий уровень серотонина влияет на активацию тригемино-вазкулярного ноцицептивного пути, участвующего в возникновении боли при мигрени, а многие препараты, используемые при лечении мигрени (триптаны), – агонисты серотонина [18, 19]. Состояния с низким содержанием серотонина характерны для депрессии, тревоги и других психических расстройств, и лекарства, повышающие доступность синтетического серотонина, являются основой фармакотерапии [20].

2. Нарушение регуляции возбуждающих и тормозных (глутаминергических и ГАМК-ергических) путей также вовлечено в патофизиологию мигрени и психических расстройств [21, 22].

Клинический пример сочетания ГБ и психического расстройства

Пациентка – девочка 10 лет, жалоб не предъявляет. Мама жалуется на ГБ у дочери, в связи с чем частые пропуски школы, девочку это не беспокоит: «Голова болит, из-за этого не хожу в школу, наверное, три раза в месяц, но меня это не волнует».

ГБ правосторонняя, в области лба и темени, давящая, бывает 6 и 8 баллов по визуальной аналоговой шкале, сопровождается усталостью. Раздражает шум, очень редко бывает тошнота. После сна ГБ не всегда проходит, длительность от 3–4 до 12 ч, частота до 3 раз в неделю последние 2–3 мес, всего 6 мес, т.е. с 9 лет.

Девочка от первой и единственной беременности, которая протекала с плохим набором массы плода, роды путем кесарева сечения, так как на последних сроках беременности у матери стало повышаться артериальное давление. Ребенок 3640 г, 47 см. Раннее развитие: не ползала, ходить начала в 10 мес, говорить – в 2,5 года, до этого пользовалась жестами, чтобы объяснить, что нужно.

Матери 48 лет, имеет высшее экономическое образование, по специальности никогда не работала, сейчас госслужащая.

Отцу 52 года, бывший военный, развод в 2 года ребенка. После развода два раза в год приезжал навещать дочь, два последних года не приезжает, не звонит, алименты не платит, возможно, служит в зоне СВО.

Две родные тети по отцу не замужем, без детей (сестры-близнецы, 38 лет). Родная тетя по матери – 47 лет, бездетная, замужем не была.

У матери и бабушки по матери мигрени начались в 19–20 лет, с приступами длительностью до 3 сут, непереносимостью запахов, света, отсутствием аппетита, помогает суматриптан.

Анамнез, собранный со слов девочки. Учится в 4-м классе, успеваемость хорошая, математика плохо дается. Настроение плохое или нормальное, радости нет и постоянная усталость несколько последних месяцев. Страх темноты всегда: «Боюсь, что в комнату кто-то войдет, а я не увижу», – мерещатся силуэты монстров, недавно стала бояться высоты (немного), после того как прокатилась на колесе обозрения. В голове «много мыслей бывает», к последним урокам мысли спутываются «до состояния каши». Мысли идут фоном: «Это мои фантазии про книги, фильмы, я размышляю, что будет дальше по сюжету», – описывает фантазии как звучание аудиосказки или как просмотр кино в голове длительностью от 5 до 30 мин во второй половине дня. Бывают навязчивые мысли об обыденном.

Периодически одолевает лень, тогда ничего не хочет делать. В целом испытывает постоянную усталость последние несколько месяцев. Про смерть свою или родственников не задумывается.

Подружки все в классе, по выходным ни с кем не общается. В 7 лет была воображаемая подруга, которая жила в голове: «Она со мной играла, мы с ней разговаривали».

Считает себя брезгливой, если запах или цвет не устраивает, не будет даже прикасаться к пище, в связи с чем накормить очень сложно.

Анамнез, собранный со слов матери. С конца декабря девочку беспокоит ГБ (прием происходил в середине мая) до 3 раз в неделю, в связи с чем провели полное обследование (ультразвуковая доплерография сосудов шеи, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенография позвоночника, анализы мочи и крови). Проведены консультации с педиатром, окулистом, эндокринологом, неврологом. Обнаружили сколиоз грудного отдела позвоночника, миопию высокой степени (зрение -9 на оба глаза).

Иногда принимает Нурофен 1/2 таблетки от 200 мг, что снимает ГБ.

С января появились проблемы с общением в школе, не знает, как с этим справиться, расстраивается. В школе трудности, так как учительница, к которой попали по рекомендации, уволилась через полтора года (т.е. в середине 2-го класса), в связи с чем ребенка перевели в другую школу рядом с домом, но учителя постоянно меняются. В школе с самого начала обучения были конфликты с детьми, в частности с девочкой, которая могла ударить или поставить подножку, а пациентка не могла дать отпор, была «ведомая» и терпела. В 1-м классе часть детей девочка знала с детского сада, но в коллектив не вписалась. Регулярно общается с детьми только на даче, может находиться с детьми не более 1–2 ч, дальше уединяется и играет одна. В незнакомом месте говорить не решается, так как «думает, что меня накажут», чаще может находиться в незнакомом месте, только если там тихо. До 3 лет была очень спокойная, спала с 19:00 до 6:00 во младенчестве, с 4 мес по ночам не просила есть и не ела. Сейчас сон с 21:00 до 7:00 без пробуждений, раньше были редкие кошмары.

Кормление в раннем детстве всегда было беспроблемным, ела все, кроме рыбы. В 2,8 года пошла в детский сад, где адаптировалась плохо, долго плакала, ждала маму, с детьми играла редко, тогда же начались проблемы с едой. Перестала есть каши, мясо, сейчас может есть мясо только иногда и только в составе крем-супа. Набор продуктов в настоящее время ограничен макаронами, сосисками, наггетсами, рисом (без добавок), иногда ест куриный суп, пиццу, бургеры. С рождения повышенная чувствительность к запахам, во младенчестве, если мама пользовалась дезодорантом, девочка капризничала, не шла на руки. Сейчас, если в комнате резкий запах еды, есть не будет, уходит и проветривает помещение.

Всегда была повышенная чувствительность к качеству одежды, наличию бирок, может носить только хлопок, если он мягкий. С 3 до 8 лет была любимая кукла, без которой не могла спать. В детстве не испытывала страха перед неизвестным, не чувствовала опасности.

Диагноз: «Мигрень без ауры. Детский аутизм (расстройство аутистического спектра – РАС). Депрессивное расстройство».

Назначения: в связи с тем что мать пациентки не была готова к фармакотерапии, была назначена неин-

вазивная высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) курсом 10 процедур с применением комбинированного протокола: 10 Гц на область левой фронтальной коры курсом через день №3 (применяемый в практике при мигрени) + 10 Гц на область левой дорсолатеральной префронтальной коры курсом через день №10 (применяемый при депрессивном расстройстве). Интенсивность воздействия на обе зоны составила 70% от вызванного моторного ответа. На фоне проведения процедур ТМС нежелательных явлений не отмечено, курс был завершен полностью. Клинический эффект улучшения фона настроения наблюдался после 5-й процедуры стимуляции.

Период последующего наблюдения – 6 мес после проведенного лечения.

После прохождения курса ТМС ГБ беспокоила 1 раз, приступ длился 2 ч, купировался самостоятельно, настроение улучшилось, школу в течение осени не пропускала.

Заключение

У ребенка с неравномерным психическим развитием и сложностями коммуникации, что соответствует РАС, которое не было диагностировано в раннем детстве, началось наследственное заболевание – мигрень, что подтверждается наличием мигрени у бабушки и мамы.

РАС – это нарушение нейроразвития, характеризующееся качественными отклонениями в

социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий. Эти качественные аномалии являются общими чертами функционирования индивида во всех ситуациях и могут значительно различаться по степени выраженности. Для РАС характерны проявление первых признаков в раннем детском возрасте (чаще всего до 3 лет), отставание и задержка в развитии разнообразных психических функций и социально-коммуникативных навыков, сохранение аномалий социального функционирования и особенностей поведения на протяжении всей жизни [23], что мы и наблюдаем в представленном клиническом случае.

Метод лечения, который был предложен пациентке – неинвазивная высокочастотная ритмическая ТМС, рекомендуется в качестве дополнительного немедикаментозного метода профилактического лечения мигрени [24, 25]. Эффект высокочастотной ритмической ТМС при мигрени связывают с нейромодулирующим влиянием на кортикальную гипервозбудимость – один из базовых патофизиологических механизмов мигрени [26]. В нашем примере ТМС показала высокую эффективность, в связи с чем были даны рекомендации повторять курсы ТМС, а при ухудшении самочувствия рассмотреть вопрос психофармакотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- World Bank. Data – population ages 0–14 (% of total). Available at: data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS 2014 (accessed 29.02.2016)
- World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO Press, World Health Organization, 2012.
- Cooper TE, Fisher E, Gray AL et al. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD012538. DOI: 10.1002/14651858.CD012538.pub2.
- Huguet A, Miró J. The severity of chronic pediatric pain: an epidemiological study. *J Pain* 2008;9:226-36.
- Coffelt TA, Bauer BD, Carroll AE. Inpatient characteristics of the child admitted with chronic pain. *Pediatrics* 2013;132:e422-9.
- Groenewald CB, Essner BS, Wright D et al. The economic costs of chronic pain among a cohort of treatment-seeking adolescents in the United States. *J Pain* 2014;15:925-33.
- Wojtowicz AA, Banez GA. Adolescents with chronic pain and associated functional disability: A descriptive analysis. *J Child Health Care* 2015;19:478-84.
- Chin EP, Betts G. The school functioning of children with chronic and recurrent pain. *Pediatric Pain Letter* 2005;7:11-6.
- Walker LS, Dengler-Criss CM, Rippel S, Bruehl S. Functional abdominal pain in childhood and adolescence increases risk for chronic pain in adulthood. *Pain* 2010;150:568-72.
- Vega E, Beaulieu Y, Gauvin R et al. Chronic non-cancer pain in children: we have a problem, but also solutions. *Minerva Anestesiol* 2018;84(9):1081-92.
- Hommer R, Lateef T, He JP, Merikangas K. Headache and mental disorders in a nationally representative sample of American youth. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022;31(1):39-49.
- Jaycox LH et al. Impact of teen depression on academic, social, and physical functioning. *Pediatrics* 2009;124(4):e596-605.
- Сергеев Д.В. Лечение головной боли напряжения: от старых мифов к современной концепции. *Русский медицинский журнал*. 2015;(12):668-73.
- Sergeev D.V. Headache treatment: from old myths to modern concepts. *Russian Medical Journal*. 2015;(12):668-73 (in Russian).
- Филипович Е.К., Ивашина Е.Н. Головная боль напряжения у детей. *Медицинские новости*. 2019;(3).
- Filipovich E.K., Ivashyna E.N. Tension-type headache in children. *Medical news*. 2019;(3) (in Russian).
- Parisi P, Verrotti A, Paolino MC et al. Headache and attention deficit and hyperactivity disorder in children: common condition with complex relation and disabling consequences. *Epilepsy Behav* 2014;32:72-5.
- Kalaydjian A, Merikangas K. Physical and mental comorbidity of headache in a nationally representative sample of US adults. *Psychosom Med* 2008;70(7):773-80.
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27(11):1293-300.
- Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013;53(1):23-45.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl.1):2-19.
- D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurol Sci* 2010;31(1):1-7.

22. Godfrey KEM et al. Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;105:33-44.
23. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте. Классификация психических и поведенческих расстройств у детей и подростков в соответствии с МКБ-10: учеб. пособие. Науч. ред. А.Н. Моховикова; пер. с англ. О.Ю. Донца. 2-е изд., испр. М.: Смысл; Академия, 2008.
Multiaxial classification of mental disorders in childhood and adolescence. Classification of mental and behavioral disorders in children and adolescents according to ICD-10: study guide. Scientific ed. A.N. Mokhovikova; trans. from English by O.Yu. Donets. 2nd ed., corrected. Moscow: Smysl; Academy, 2008 (in Russian).
24. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2013;260(11):2793-801.
25. Lan L, Zhanq X, Li X et al. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trails. *J Headache Pain* 2017;18(1):86.
26. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct currents (TMS/tDCS) for the treatment of headache: a systematic review. *Headache* 2019;59(3):339-57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, психиатр, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, вице-президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Бородулина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7526-1553

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 19.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, International Society for the Study of Stress «Stress Under Control». E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Irina V. Borodulina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7526-1553

Received: 05.08.2024

Revised: 19.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов в клинической практике

Е.С. Ананьева^{✉1}, О.М. Воробьева², О.В. Брагина², О.Б. Ларичева²

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

✉ aes222@mail.ru

Аннотация

Церебральный токсоплазмоз – одна из наиболее распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Неврологические нарушения, возникающие у этой группы пациентов, могут вызывать сложности при проведении дифференциального диагноза с демиелинизирующими заболеваниями, токсическим поражением нервной системы, острым нарушением мозгового кровообращения, опухолями головного мозга. Учитывая, что церебральный токсоплазмоз может сопровождаться поражением внутренних органов и сочетаться с другими вторичными заболеваниями у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые не всегда осведомлены о наличии ВИЧ-инфекции либо скрывают этот факт, становится важной информированность врачей всех специальностей об особенностях клинических проявлений и течения этой нередко встречаемой в последнее время патологии, что позволит в ранние сроки устанавливать диагноз и своевременно назначать эффективную терапию заболевания.

Ключевые слова: церебральный токсоплазмоз, ВИЧ-инфицированные пациенты, диагностика.

Для цитирования: Ананьева Е.С., Воробьева О.М., Брагина О.В., Ларичева О.Б. Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов в клинической практике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 84–90. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00464

Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients in clinical practice

Elena S. Ananyeva^{✉1}, Olesya M. Vorobeva², Oxana V. Bragina², Olga B. Laricheva²

¹ Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

² Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

✉ aes222@mail.ru

Abstract

Cerebral toxoplasmosis is one of the most common opportunistic infections in HIV-infected patients. Neurological disorders in this group of patients require a differential diagnosis with demyelinating diseases, toxic damage to the nervous system, acute cerebrovascular accident and brain tumors. Cerebral toxoplasmosis can be accompanied by damage to internal organs and be combined with other secondary diseases in HIV-infected patients who are not aware of the presence of HIV-infection or hide this fact. Therefore, it becomes important to inform doctors of all specialties about features of clinical manifestations and the course of this pathology, which will allow early diagnosis and timely prescribing of effective therapy for the disease.

Keywords: cerebral toxoplasmosis, HIV-infected patients, diagnosis.

For citation: Ananyeva E.S., Vorobeva O.M., Bragina O.V., Laricheva O.B. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients in clinical practice. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 84–90 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00464

В России отмечается один из самых высоких в мире темпов роста числа ВИЧ-инфицированных, поэтому врачи разных специальностей стали чаще сталкиваться с осложнениями этого заболевания, нередко маскирующимися под другую патологию, особенно на стадии СПИДа [1–6]. Поражение нервной системы у ВИЧ-инфицированных на стадии СПИДа встречается у 30–80% пациентов, занимая второе место после изменений иммунного статуса, что связано не только с прямым повреждающим действием вируса на нервные клетки, но и с развитием оппортунистических инфекций [1, 2, 7–10].

Церебральный токсоплазмоз – одна из наиболее распространенных оппортунистических инфекций, являющихся первичным проявлением СПИДа [2–4, 7, 11–16]. На долю токсоплазмоза приходится 50–70% всех паразитарных болезней при СПИДе [17]. Манифестный церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных па-

циентов встречается в 10–40% случаев, опережая многие бактериальные и вирусные инфекции [3, 15]. В европейской части Российской Федерации в структуре поражений центральной нервной системы (ЦНС) у ВИЧ-инфицированных пациентов токсоплазмоз головного мозга (ГМ) занимает первое место [5, 15], в Новосибирской области – второе после туберкулезного менингита [16]. В России летальность от токсоплазмоза занимает третье место (после туберкулеза и цитомегаловирусной инфекции) среди всех причин летальности больных СПИДом, по некоторым данным достигая 36%. В настоящее время оппортунистические инфекции, в том числе церебральный токсоплазмоз, развиваются преимущественно у больных, не знающих о своем инфицировании, или у пациентов, долгое время не обращающихся за медицинской помощью и не получающих адекватное лечение [2, 3, 18]. Использование при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов комбинирован-

ных схем антиретровирусной терапии привело к существенному снижению частоты связанных с ВИЧ-инфекцией оппортунистических заболеваний ЦНС [1, 6, 16]. J. Remington, впервые описавший церебральный токсоплазмоз, отметил, что эта патология развивается более чем у 30% больных ВИЧ-инфекцией, и сделал предположение, что повреждение мозговой ткани связано с диссеминацией токсоплазм на фоне иммуносупрессии вследствие активации латентной ВИЧ-инфекции [6, 15]. В настоящее время в качестве критерия реактивации латентной инфекции предлагается рассматривать уровень CD4+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл, а ряд авторов считают, что снижение уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл позволяет отнести ВИЧ-инфицированных пациентов в группу риска по развитию церебрального токсоплазмоза [1–3, 6, 11, 16]. При ВИЧ-инфекции в условиях развивающегося иммунодефицита: супрессии Т-клеточного звена иммунитета, подавления активности цитокинов, снижения активности макрофагов, неспособности антител к полноценной защите от возбудителя, повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, которой способствуют интоксикация, гипоксия и дисбаланс электролитов, – происходят диссеминация и концентрация токсоплазм в мозговой ткани. Интенсивное размножение и цитопатогенное действие токсоплазм приводят к повреждению мозговой ткани и появлению клинических симптомов церебрального токсоплазмоза [15]. Церебральный токсоплазмоз может развиваться на начальных стадиях ВИЧ-инфекции как манифестное поражение ЦНС и в стадии прогрессирования ВИЧ-инфекции как оппортунистическая инфекция, сочетаясь с ВИЧ-индуцированным поражением ЦНС [15]. Церебральный токсоплазмоз может сопровождаться развитием пневмонии, миокардита, хориоретинита, поражением печени, селезенки и сочетаться с другими вторичными заболеваниями при ВИЧ-инфекции, прежде всего орофарингеальным кандидозом и проявлениями герпетической инфекции (вирус простого герпеса 1-го типа, вирус герпеса 3 и 5-го типов) [1–3, 6, 16, 18]. Для церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией характерны постепенное начало и медленное нарастание клинических симптомов [6]. Реже встречаются острое инсультподобное начало, быстрое прогрессирование заболевания с нарастанием очаговой симптоматики и развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома [3, 15]. Церебральный токсоплазмоз может протекать по типу наиболее распространенного специфического (очагового) энцефалита или реже встречаемого диффузного энцефалита. Диффузный энцефалит обычно регистрируется у лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции (СПИД), длительно не получающих антиретровирусные препараты [5, 15].

Клинические проявления церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией характеризуются развитием лихорадки (более чем в 50% случаев), общемозговой симптоматики (диффузные головные боли, заторможенность, дезориентация в месте и времени, воз-

можен судорожный синдром), очаговой неврологической симптоматики (симптомы поражения подкорковых ядер, ствола мозга, мозжечка и т.д.), умеренно выраженных менингеальных симптомов [2, 3, 6, 11, 13, 15, 16]. Когнитивные нарушения выявляются в 80% случаев и могут развиваться как в виде манифестных признаков в начале заболевания, так и на фоне нарастающей неврологической симптоматики [3, 15]. Двигательные нарушения являются частым клиническим проявлением церебрального токсоплазмоза и встречаются у 31,2–84% больных [15]. Церебральный токсоплазмоз может сочетаться с клиническими проявлениями поражения нервной системы ВИЧ: ВИЧ-ассоциированными минимальными познавательными-когнитивными расстройствами, ВИЧ-ассоциированной деменцией, ВИЧ-ассоциированной миелопатией диффузного характера, другими поражениями ЦНС, связанными с прямым действием ВИЧ (асептический менингит, прогрессирующая энцефалопатия), ВИЧ-ассоциированным поражением периферической нервной системы в виде дистальной сенсомоторной полиневропатии, вегетативной полиневропатии, множественной мононевропатии, миопатией [3, 4, 7, 19].

Диагноз церебрального токсоплазмоза устанавливается на основании патологических изменений, выявленных с помощью компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ); иммунограммы с определением количества CD4+ лимфоцитов; исследования ликвора (при отсутствии дислокации срединных структур мозга и застойных явлений на глазном дне) с выявлением лимфоцитарного цитоза до 100–300 клеток с небольшим повышением белка; микроскопии ликвора с окрашиванием по Романовскому–Гимзе с целью обнаружения токсоплазм; постановки серологических реакций (иммуноферментный анализ – ИФА, реакция непрямой иммунофлюоресценции) с сывороткой крови и ликвором на обнаружение антител к токсоплазме класса G, значительно реже – класса M (особой роли у больных с ВИЧ-инфекцией не играют, так как не присутствуют на значительном уровне более года после первичного инфицирования и не наблюдаются во время реактивации инфекции); исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ликвора и сыворотки крови для определения ДНК токсоплазм [2, 3, 5, 6, 15]. Однако серологические реакции на фоне сниженного иммунитета могут быть отрицательными, и ДНК токсоплазмы обнаруживается в ликворе не всегда, а только в 30–50% случаев [2, 6, 11]. По показаниям может проводиться стереотаксическая навигационная биопсия ГМ для получения биоматериала, при исследовании которого будет выявлена картина «некротического энцефалита».

МРТ ГМ при церебральном токсоплазмозе выявляет наличие единичных (20% случаев) [2, 3, 11] или множественных очагов округлой формы, размер их варьирует. Очаги локализуются в различных отделах мозга, чаще в базальных ганглиях, на границе серого и белого вещества, в гипофизе, распространяются на ствол мозга, по-

лушария мозжечка [3, 6]. В T1-ВИ режиме МРТ очаги может быть трудно идентифицировать, но обычно они характеризуются изо-/гипоинтенсивным сигналом, в T2-ВИ и FLAIR режиме очаги характеризуются гиперинтенсивным (некротизирующий энцефалит), изоинтенсивным сигналом (организующийся абсцесс), очаги поражения могут быть окружены зоной перифокального отека в виде симптома «асимметричной мишени» – концентрическая чередующаяся зона гипо-/гипер-/изоинтенсивного сигнала [2, 3, 19]. Признак «асимметричной мишени» не является высокоспецифичным и более характерен для очагов церебрального токсоплазмоза при выполнении МРТ с парамагнетиком, чем мультиспиральная КТ с контрастным усилением [2, 9]. При остром начале болезни чаще наблюдаются единичные очаги и односторонний процесс, вокруг очагов развивается отек, что обуславливает более тяжелое течение болезни и большую частоту летальных исходов [3].

После введения контрастного препарата отмечается два вида изменений: узловое или кольцевидное усиление. Кольцевидный вид преобладает и представлен тонким и гладким контуром при малых очагах и толстым и неровным – при крупных очагах [6, 18]. На отсроченном сканировании может быть видно центральное наполнение. Очаги могут быть солитарными или множественными с масс-эффектом, очень крупными, контактировать с желудочками и давать контрастное усиление. С целью проведения дифференциальной диагностики церебрального токсоплазмоза и лимфомы используют метод однофотонной эмиссионной КТ с таллием-201 [19]. Лимфоме мягких мозговых оболочек дифференцируют по наличию перичеребральной ткани, дающей контрастное усиление. На фоне лечения очаги токсоплазмоза регрессируют за несколько недель.

МРТ с контрастным усилением и отсроченным временем сканирования является более чувствительным методом диагностики солитарных очагов [18]. В целях дифференциальной диагностики с глиобластомами, метастазами, абсцессами мозга высокой специфичностью обладают диффузионно-взвешенные изображения [9, 11]. Для дифференциального диагноза между церебральным токсоплазмозом и злокачественной глиомой рекомендуется проведение МРТ-перфузии. При опухолевом поражении отмечается повышение объема церебральной крови, что не типично для церебрального токсоплазмоза [2, 14]. Для церебрального токсоплазмоза более характерно очаговое поражение ГМ, но у некоторых пациентов может выявляться диффузный энцефалит, что ассоциируется с более быстрым прогрессированием заболевания до летального исхода [3].

Американская академия неврологии рекомендует использовать четыре степени достоверности диагноза:

- «гистологически подтвержденный церебральный токсоплазмоз» – устанавливается в случае положительного результата, полученного при проведении иммуногистологического исследования биоптата ГМ пациента;

- «лабораторно подтвержденный токсоплазмоз» – устанавливается в случае клинической картины очагового неврологического дефицита, признаков мультифокального поражения ГМ по данным нейровизуализационного исследования (МРТ), наличия иммуноглобулина (Ig) G в диагностическом титре крови, положительного результата ПЦР на ДНК *Toxoplasma gondii* в ликворе;

- «вероятный церебральный токсоплазмоз» – устанавливается в случае отсутствия положительного результата ПЦР и положительной динамики клинической или нейровизуализационной картины в ответ на противопаразитарную терапию;

- «возможный церебральный токсоплазмоз» – устанавливается в случае наличия многоочагового поражения ГМ и положительного результата серодиагностики крови при отсутствии эффекта противопаразитарной терапии [10, 20].

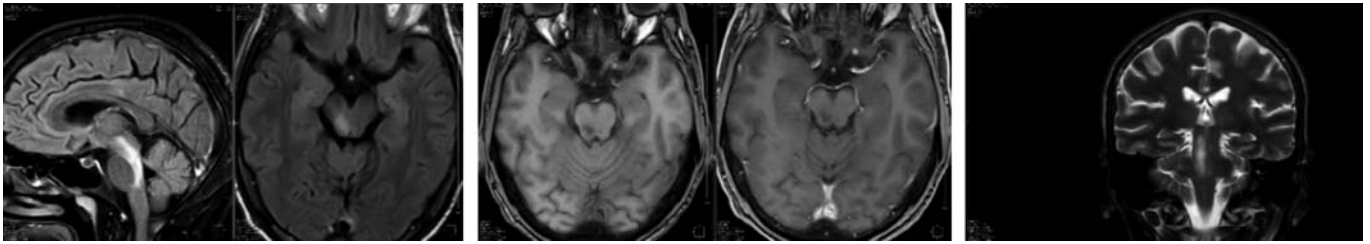
Ранняя диагностика и своевременное лечение церебрального токсоплазмоза позволяют улучшить исход заболевания и прогноз. Представленные клинические случаи демонстрируют особенности клинического проявления церебрального токсоплазмоза.

Клинический случай 1

Пациент Ф. 1981 года рождения поступил в неврологическое отделение с жалобами на двоение перед глазами, затруднение при ходьбе, «потряхивание» в левых конечностях, трудности при мочеиспускании. Считал себя больным в течение месяца, когда стали беспокоить общая слабость, двоение перед глазами, появились произвольные движения левых конечностей. При вызове бригады скорой медицинской помощи была диагностирована тахикардия и даны рекомендации обратиться в поликлинику по месту жительства. Учитывая повышение температуры тела у пациента, участковым врачом была заподозрена пневмония. После госпитализации пациента в пульмонологическое отделение стационара и проведения рентгеновской КТ легких, выявившей признаки двусторонней пневмонии, была назначена антибиотикотерапия. В стационаре неврологом пациенту был поставлен диагноз «вегетативно-сосудистая дистония».

После выписки из стационара и окончания курса лечения пациент повторно обратился к неврологу. Проведение МРТ ГМ показало наличие в задних отделах среднего мозга и варолиева моста справа протяженной вертикально ориентированной зоны измененного МР-сигнала без четких контуров (неоднородно гипер-МР-сигнал по T2 и T2 FLAIR, изо-, гипо-МР-сигнал по T1) размерами 1,2×1,1, вертикальной протяженностью до 4 см. Аналогичные очаги с меньшими размерами, от 0,2 до 0,5×0,6 см, были сгруппированы в правых верхней, средней и нижней ножках мозжечка. Выявлялись единичные очаги слабо повышенного МР-сигнала по T2 и МР-сигнал по T1 в белом веществе области базальных ядер с обеих сторон округлой и вытянутой формы размерами 0,6×0,6 см и 0,8×0,4 см. Масс-эффект отсут-

Рис. 1. МРТ ГМ пациента Ф. в режиме T2 FLAIR в сагиттальной и аксиальной проекциях, T1 и T2 после контрастирования.
 Fig. 1. T2 Flair brain MRI of patient F., sagittal and axial slices, T1 and T2 after contrast enhancement.



ствовал. При контрастном усилении очагов патологического контрастирования в веществе и оболочках мозга не было выявлено. Заключение: МР-картина зоны и очагов измененного МР-сигнала в среднем мозге, мосту и правых ножках мозжечка, в перивентрикулярных отделах, единичных очагов измененного МР-сигнала белого вещества больших полушарий ГМ (может соответствовать проявлениям нейромиелиита); рис. 1.

После консультации нейрохирурга один из очагов был расценен как ликворная киста. Пациент был направлен в кабинет рассеянного склероза, а затем госпитализирован в неврологическое отделение с диагнозом: «Демиелинизирующая болезнь ЦНС – энцефалит с преимущественным вовлечением стволовых структур с глазодвигательными, мозжечковыми нарушениями, пирамидной симптоматикой, расстройством функции тазовых органов по типу частичной задержки». В стационаре при осмотре когнитивных нарушений не предъявлял (по шкале MMSE 29 баллов), были выявлены ограничение движения правого глазного яблока кнаружи, горизонтальный нистагм при взгляде влево, легкая асимметрия носогубных складок. Сухожильные рефлексы на руках D>S, на ногах без существенной разницы сторон, рефлекс Бабинского с двух сторон. Тонус в мышцах ног был повышен по пирамидному типу. Сила мышц ног снижена до 4 баллов. Рубральный тремор в левых конечностях. В позе Ромберга пошатывание, больше влево. Координаторные пробы выполнял с интенцией с двух сторон. Отмечалось расстройство функции тазовых органов по типу частичной задержки. Расстройство чувствительности не предъявлял. Пациент был осмотрен офтальмологом – отмечены признаки ангиопатии сетчатки; врачом-инфекционистом и врачом-эпидемиологом Воронежского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИДом (ВОКЦПиБС) – рекомендовано специальное скрининговое обследование с целью выявления ВИЧ. Исследование крови выявило снижение количества тромбоцитов до $143 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ составила 17 мм/ч, снижение общего билирубина до 1 мкмоль/л, увеличение уровня глюкозы до 9,3 ммоль/л, который при повторном исследовании снизился до 4 ммоль/л, С-реактивный белок 3 мг/л, ИФА на ВИЧ положительный, реакция микропреципитации (Iues-скрининг) отрицательная, toxoplasma ИФА IgM отрицательный о.е., toxoplasma ИФА IgG 513(+) положительный МЕ/мл, toxoplasma avidность IgG 100%. Ликвор до и после центри-

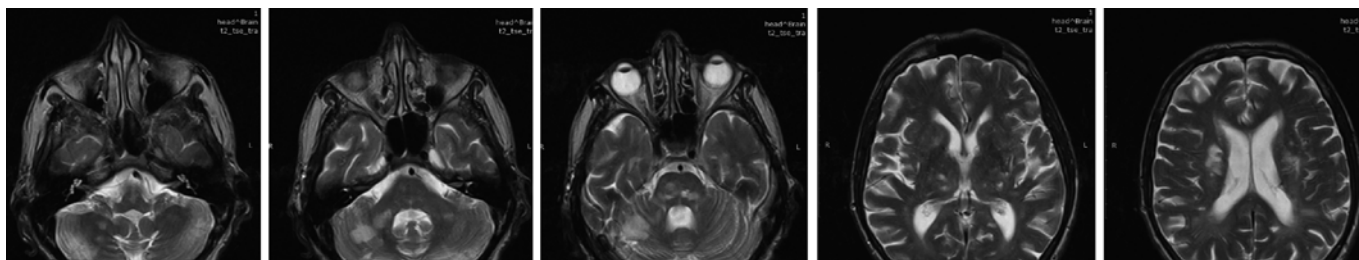
фугирования был бесцветным, прозрачным, цитоз $1/3 \times 10^6/\text{л}$, эритроциты неизмененные до 5%, лимфоциты 1%, белок 0,41 г/л. При проведении ультразвукового исследования мочевого пузыря остаточный объем мочи составил 10 см³. Пациенту в стационаре проводилось лечение: метилпреднизолон 1000 мг №3, дексаметазон, мексидол, мельдоний, элзепам, омега-3, лечебная физкультура, – которое существенно не изменило состояние пациента. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в ВОКЦПиБС с диагнозом: «Энцефалит инфекционной природы с грубым мозжечковым синдромом, глазодвигательными нарушениями».

Клинический случай 2

Пациент И. 1973 года рождения в неврологическое отделение был привезен родственниками. Самостоятельно жалоб не предъявлял, но родственники отмечали, что в течение последнего месяца стал заторможен, неопрятен, возникли трудности с самообслуживанием, появились нечеткость и замедленность речи. Со слов родственников известно, что пациент злоупотреблял наркотическими препаратами (последнее внутривенное введение в 2006 г.), злоупотребляет алкоголем. Амбулаторно пациенту было проведено нейровизуализационное исследование ГМ (МРТ), выявлены признаки демиелинизирующего заболевания ГМ, очагово-диффузная форма: в белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон, преимущественно паравентрикулярно, в правой височной доле, в проекции подкорковых ядер с обеих сторон, в стволе, в обеих гемисферах мозжечка определялись множественные очаги и фокусы демиелинизации округлой, овальной и неправильной формы, часть очагов с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры (гиперинтенсивные по T2, T2-tirm, изо- и гипоинтенсивные по T1, большинство с признаками ограничения диффузии, размером от 0,3 см до 1,8×2 см – максимальными размерами в правой гемисфере мозжечка); без масс-эффекта. В перивентрикулярных отделах очаги были ориентированы перпендикулярно боковым желудочкам. Вокруг передних и задних рогов боковых желудочков определялись диффузные зоны демиелинизации без четких контуров шириной до 0,7 см; выявлялось расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина в субкортикальных отделах лобных и теменных долей, подкорковых ядрах с обеих сторон; отмечалась

Рис. 2. МРТ ГМ пациента И. в аксиальной проекции в режиме T2.

Fig. 2. T2 brain MRI of patient I., axial slice.



нерезко выраженная заместительная смешанная гидроцефалия; выявлена ретроцереbellарная арахноидальная ликворная киста. Заключение: МР-признаки более характерны для демиелинизирующего заболевания ГМ, очагово-диффузная форма (при нативном исследовании более характерно для рассеянного склероза). Нерезко выраженная заместительная гидроцефалия. Ретроцереbellарная ликворная киста (рис. 2).

Пациент И. был консультирован неврологом частного диагностического центра, выставлен диагноз: «Токсико-дисметаболическая энцефалополлиневропатия, декомпенсация. Дифференциальный диагноз с демиелинизирующим заболеванием», рекомендованы проведение ряда лабораторных исследований, прием мексидола, пирамидона. При приеме лекарственных препаратов пациент испытывал трудности, связанные с расстройством глотания. Во время поступления в стационар находился в сознании, был ориентирован в собственной личности, дезориентирован в месте и времени. Выявлялись когнитивные нарушения. При исследовании функции черепно-мозговых нервов: беспокойство глазных яблок при крайних отведениях, асимметрия носогубных складок, дисфония, дисфагия. Мышечная сила в руках и в ногах оставалась достаточной (5 баллов), сухожильные и периостальные рефлексы с рук были умеренными без существенной разницы сторон, брюшные рефлексы и рефлексы с ног не вызывались, с двух сторон определялся рефлекс Бабинского. В позе Ромберга пошатывался, координаторные пробы выполнял с атаксией с двух сторон. Тазовые функции не контролировал. Пациент был консультирован психиатром, сделавшим заключение о наличии у больного органического расстройства личности, рекомендовал прием хлорпрогексена 50 мг на ночь в случае психомоторного возбуждения. Врачом-инфекционистом было рекомендовано специальное скрининговое обследование с целью установления инфицирования ВИЧ. При исследовании крови было выявлено снижение количества лейкоцитов до $3 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы 58,5%, лимфоциты 32,9%), тромбоцитов до $149 \times 10^9/\text{л}$; увеличение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы до 56 ед/л, аспартатаминотрансферазы до 46 ед/л; С-реактивный белок 3 мг/л, ИФА на гепатит С положительный, ИФА на гепатит С (подтверждающий) положительный, ИФА на гепатит В отрицательный, ИФА на ВИЧ положительный, реакция микропреципитации

(lues-скрининг) отрицательная, ИФА IgG+IgM (lues) отрицательный о.е., toxoplasma ИФА IgM (-) отрицательный о.е., toxoplasma ИФА IgG 1000 (+) положительный МЕ/мл, toxoplasma авидность IgG 96%. Ликвор до и после центрифугирования был бесцветным, прозрачным, цитоз составил $20/3=6 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы 16%, лимфоциты 4%, белок 0,64 г/л. Исследование мочи показало увеличение белка до 0,19 г/л и наличие неизменных эритроцитов до 4–6. При электрокардиографическом исследовании были обнаружены синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений 58 уд/мин) и умеренные изменения миокарда нижней стенки левого желудочка. В стационаре пациенту проводилось лечение: дексаметазон, сернокислая магнезия, мексидол, омега-3. На фоне лечения отмечалось незначительное уменьшение выраженности атаксии. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в ВОКЦПиБС с диагнозом: «Энцефалит специфической природы. Токсоплазмоз ЦНС. Синдром бульбарных, вестибуло-мозжечковых нарушений с двусторонней пирамидной симптоматикой, дефицитом когнитивных функций, поведенческими расстройствами».

Обсуждение

Представленные в статье два пациента с небольшим промежутком времени поступили в неврологическое отделение для проведения дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний нервной системы. На момент поступления пациенты были больны в течение месяца, симптоматика развивалась подостро. Заболевание манифестировало у пациента Ф. с глазодвигательных, координаторных нарушений (атаксия, рубральные тремор), двусторонней пирамидной недостаточности, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, что указывает на поражение прежде всего верхних отделов ствола мозга, таламусов, мозжечка, перерыв путей покрывки среднего мозга – церебелло-рубро-таламических, нигростриарных и руброспинальных. Заболевание у пациента И. манифестировало с изменения поведения, бульбарных, координаторных расстройств, были выявлены симптомы двусторонней пирамидной недостаточности, что свидетельствует о поражении прежде всего стволовых структур мозга, мозжечка, лобных долей больших полушарий. При МРТ ГМ у пациентов Ф. и И. в стволе мозга, мозжечке, ножках мозжечка, базаль-

ных ядрах, перивентрикулярно, а у пациента И. также паравентрикулярно и в белом веществе лобных и теменных долей были выявлены очаги демиелинизации округлой, овальной, неправильной формы, без четких контуров, неоднородной структуры, изо-, гипointенсивные в T1-режиме и гиперинтенсивные в T2 и T2 FLAIR без масс-эффекта. У обоих пациентов при нейровизуализационном исследовании были обнаружены образования, которые в дальнейшем расценили как ликворные кисты. Подострое начало и прогрессирование заболевания, признаки многоочагового поражения ГМ с преимущественным поражением стволовых структур мозга, мозжечка, базальных ядер, сочетание неврологической симптоматики с клиническими проявлениями пневмонии у пациента Ф., указание в анамнезе на прием наркотических препаратов и наркотическую зависимость у пациента И. – дали повод исключать специфический воспалительный характер заболевания, прежде всего церебральный токсоплазмоз. Учитывая тот факт, что церебральный токсоплазмоз занимает первое место в структуре поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов и может развиваться на начальных стадиях ВИЧ-инфекции как манифестное поражение ЦНС, а в стадии прогрессирования ВИЧ-инфекции – как оппортунистическая инфекция, возникла необходимость исключения у представленных пациентов наличия ВИЧ-инфекции. С помощью лабораторных методов исследования диагностики церебрального токсоплазмоза и сопутствующей ВИЧ-инфекции были подтверждены у обоих пациентов.

мозга и сопутствующей ВИЧ-инфекции были подтверждены у обоих пациентов.

Заключение

Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов не обладает специфичной клинической картиной, что может приводить к определенным затруднениям при постановке диагноза. Представленные в статье клинические случаи демонстрируют особенности проявлений церебрального токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов: подострое начало и прогрессирование заболевания, многоочаговое поражение ГМ, проявляющееся прежде всего симптомами когнитивных, поведенческих, координаторных, глазодвигательных, бульбарных нарушений в сочетании с патологией других органов и систем. Нередки сочетания клинических проявлений церебрального токсоплазмоза с симптоматикой других вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Увеличивающееся число ВИЧ-инфицированных пациентов, их обращение к врачам разных специальностей в связи с клиническими проявлениями ВИЧ и оппортунистических инфекций требуют системного подхода к оценке симптомов заболевания врачами всех специальностей с целью его ранней диагностики и своевременного оказания эффективной специализированной помощи этой группе пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Хорева М.А., Афанасьева А.И., Ельчанинова Е.Ю. и др. Неврологические маски ВИЧ-инфекции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;(1):65-8.
Khoreva M.A., Afanasyeva A.I., Elchaninova E.Yu. et al. Neurological masks of HIV infection. *International scientific research journal*. 2018;(1):65-8 (in Russian).
- Шнякин П.Г., Ботов А.В., Руденко П.Г. и др. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(1):75-81. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.9
Shnyakin P.G., Botov A.V., Rudenko P.G. et al. Analysis of a series of cases of cerebral toxoplasmosis in the practice of a neurological hospital. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(1):75-81. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.9 (in Russian).
- Ермак Т.Н., Перегудова А.Б. Локализация очагов при токсоплазмозе головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):24-8.
Ermak T.N., Peregudova A.B. Localization of lesions in cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection. *Therapeutic archive*. 2014;86(11):24-8 (in Russian).
- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Сизова Т.Д. и др. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013;(1):76-85. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24
Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Sizova T.D. et al. Features of manifestations of neurocognitive disorders in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*. 2013;(1):76-85. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24 (in Russian).
- Перегудова А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
Peregudova A.B. Toxoplasmosis in patients with HIV infection: clinical features and diagnosis. Author's abstract of dis. ... Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2013 (in Russian).
- Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и др. Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2023;15(3):15-28. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-15-28
Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I. et al. Modern aspects of damage to the central nervous system in patients with HIV infection (literature review). *Journal of Infectology*. 2023;15(3):15-28. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-15-28 (in Russian).
- Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я. и др. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;(3):89-93. DOI: 10.17116/jnevro20151153189-93
Evzelman M.A., Snimshchikova I.A., Koroleva L.Ya. et al. Neurological complications of HIV infection. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;(3):89-93. DOI: 10.17116/jnevro20151153189-93 (in Russian).
- Graham AK, Sharma S, Yamamura D et al. Brain toxoplasmosis and bacterial infection after liver transplantation. *Can J Neurol Sci* 2021;50(1):155-7. DOI: 10.1017/cjn.2021.494
- Shyambabu C, Satishchandra P, Mahadevan A et al. Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 Clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):995-1002. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.10.012
- Арбузова Е.Е., Сексаяев Н.Е., Каракулова Ю.В. и др. Клинические варианты течения церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Узбек журнал кейс репортов*. 2023;3(3):7-11. DOI: 10.55620/ujcr.3.3.2023.1
Arbuzova E.E., Seksyayev N.E., Karakulova Yu.V. et al. Clinical variants of the course of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection. *Uzbek journal of case reports*. 2023;3(3):7-11. DOI: 10.55620/ujcr.3.3.2023.1 (in Russian).
- Михайлова Н.Р., Калинина Т.Н., Тучков Д.Ю. и др. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015;(1):138-44.

- Mikhailova N.R., Kalinina T.N., Tuchkov D.Yu. et al. Brain toxoplasmosis in patients with HIV infection in the city of Orenburg. *Bulletin of Orenburg State University*. 2015;(1):138-44 (in Russian).
12. Acosta M, Kundro M, Vilorio G et al. The role of brain biopsy in the clinical management of HIV-related focal brain lesions. *HIV Med* 2018;19(10):673-8. DOI: 10.1111/hiv.1264
 13. Omar II AT, Nepomuceno MJ, Salvana EMT et al. Intracranial mass lesions in human immunodeficiency virus patients in the Philippines: a retrospective cohort study. *World Neurosurg* 2021;(145):149-54. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.09.141
 14. Rapalino O, Mullins ME. Intracranial infectious and inflammatory diseases presenting as neurosurgical pathologies. *Neurosurgery* 2017;81(1):10-28. DOI: 10.1093/neuros/nyx201
 15. Трякина И.П. Токсоплазмоз как сложная дифференциально-диагностическая проблема. *Медицинский алфавит*. 2018; 1(10).
Трякина И.П. Токсоплазмоз как сложная дифференциальная диагностическая проблема. *Medical alphabet*. 2018;1(10) (in Russian).
 16. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и др. Особенности поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области. *Лечащий врач*. 2023;11(26):31-8. DOI: 10.51793/OS.2023.26.11.005
Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I. et al. Features of damage to the central nervous system in patients with HIV infection in the Novosibirsk region. *Attending doctor*. 2023;11(26):31-8. DOI: 10.51793/OS.2023.26.11.005 (in Russian).
 17. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd B et al. Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. Caribbean, Central and South America Network for HIV Epidemiology (CCASAnet), of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Program. *PLoS One* 2016;11(6):e0153921. DOI: 10.1371/journal.pone.0153921
 18. Кияшко С.С., Маслова Л.Н., Иванова Н.Е. Диагностические трудности при очаговом поражении головного мозга у больных при ВИЧ-ассоциированном токсоплазмозе. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(5):25-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-25-37
Kiyashko S.S., Maslova L.N., Ivanova N.E. Diagnostic difficulties in focal brain lesions in patients with HIV-associated toxoplasmosis. *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2022;2(5):25-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-25-37 (in Russian).
 19. Бойко А.Н., Овчаров В.В., Бойко О.В. и др. Дифференциальный диагноз между рассеянным склерозом и неврологическими проявлениями ВИЧ-инфекции: обзор литературы и клинический пример. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;2(2):75-85.
Boyko A.N., Ovcharov V.V., Boyko O.V. et al. Differential diagnosis between multiple sclerosis and neurological manifestations of HIV infection: literature review and clinical example. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;2(2):75-85 (in Russian).
 20. Vidal J. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2019;18:2325958219867315. DOI: 10.1177/2325958219867315

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ананьева Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко».
E-mail: aes222@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9060-4358

Воробьева Олеся Михайловна – врач-невролог БУЗ ВО ВОКБ №1

Брагина Оксана Витальевна – врач-невролог БУЗ ВО ВОКБ №1. ORCID: 0000-0002-9203-9898

Ларичева Ольга Борисовна – врач-рентгенолог БУЗ ВО ВОКБ №1

Поступила в редакцию: 03.07.2024

Поступила после рецензирования: 19.07.2024

Принята к публикации: 25.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Ananyeva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: aes222@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9060-4358

Olesya M. Vorobeva – neurologist, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Oxana V. Bragina – neurologist, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID: 0000-0002-9203-9898

Olga B. Laricheva – radiologist, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Received: 03.07.2024

Revised: 19.07.2024

Accepted: 25.07.2024



Клинический случай фокальной эпилепсии вследствие внутричерепного нетравматического кровоизлияния

А.А. Серегина✉, А.Э. Хмелевский

НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан
✉seryoginaaa@list.ru

Аннотация

Эпилепсия – полиэтиологическое заболевание, в возникновении и развитии которого важная роль отводится наследственному фактору, экзогенным причинам, сочетанному воздействию экзогенных причин и врожденной или приобретенной предрасположенности. Перинатальные поражения центральной нервной системы (антенатальные, натальные и ранние постнатальные) являются частыми этиологическими факторами развития эпилепсии у детей. В статье представлен клинический случай пациента со структурной фокальной эпилепсией с билатеральными тоническими приступами, спазмами вследствие внутричерепного нетравматического кровоизлияния.

Ключевые слова: дети, фокальная эпилепсия, внутричерепное кровоизлияние, вариант Денди–Уокера, гидроцефалия, электроэнцефалография, клинический случай.

Для цитирования: Серегина А.А., Хмелевский А.Э. Клинический случай фокальной эпилепсии вследствие внутричерепного нетравматического кровоизлияния. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 91–94. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00465

Clinical case of focal epilepsy due to non-traumatic intracranial hemorrhage

Alina A. Seryogina✉, Artem E. Khmelevsky

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan
✉seryoginaaa@list.ru

Abstract

Epilepsy is a multifactorial disease, the important role in the emergence and development of which is played by hereditary factors, exogenous causes, combined effects of the exogenous causes and congenital or acquired susceptibility. Perinatal (antenatal, natal, and early postnatal) damage to the central nervous system is a common etiological factor of epilepsy in children. The paper reports the clinical case of the patient having structural focal epilepsy with bilateral tonic seizures, cramps resulting from the non-traumatic intracranial hemorrhage.

Keywords: children, focal epilepsy, intracranial hemorrhage, Dandy-Walker variant, hydrocephalus, EEG, clinical case.

For citation: Seryogina A.A., Khmelevsky A.E. Clinical case of focal epilepsy due to non-traumatic intracranial hemorrhage. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 91–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00465

Введение

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга (ГМ), проявляющееся неспровоцированными эпилептическими приступами вследствие чрезмерной пароксизмальной активности нейронов. Максимальная первичная заболеваемость эпилепсией приходится на первые годы жизни, что связано с реализацией наследственной предрасположенности к приступам под воздействием факторов окружающей среды [1]. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются частыми этиологическими факторами развития эпилепсии у детей. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС вследствие перинатальных факторов включают: внутриутробные инфекции, перинатальные инсульты, паренхиматозные кровоизлияния, билирубиновую энцефалопатию, поствакцинальные поражения ЦНС, наследственные болезни метаболизма [2]. Перинатальные поражения – наиболее частая причина судорог, которые связаны главным образом с асфиксией плода (развитием гипо-

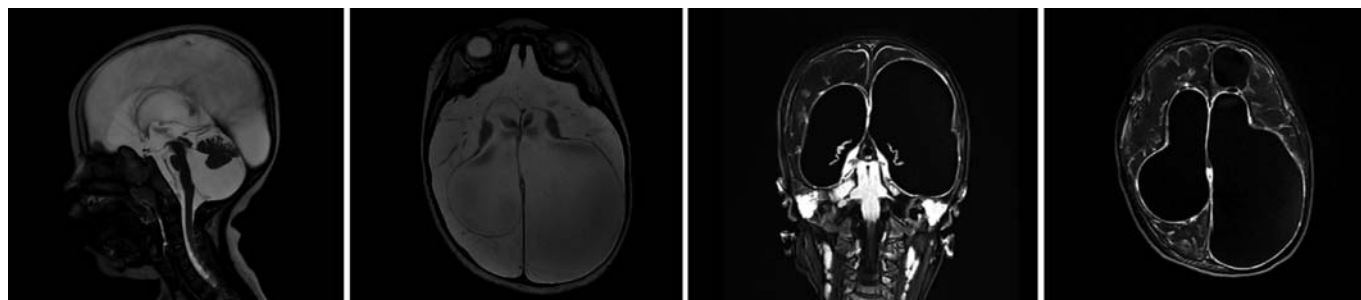
ксически-ишемической энцефалопатии) и механической травмой ГМ, нередко сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями [3]. Многие формы эпилепсии, развившиеся в более старшем возрасте, также могут быть следствием перинатальной патологии мозга [4]. Считается, что чем раньше дебютирует эпилепсия, тем значительнее удельный вес родовой травмы, сопровождающейся гипоксией либо механической травматизацией тканей мозга, в этиологии заболевания [1].

Клинический случай

Мальчик, возраст 1 год и 2 мес. Ребенок от 7-й беременности, протекавшей на фоне анемии, 4-х родов в сроке 38 нед, роды самостоятельные, тяжелые, родовспоможение экстракцией, закричал сразу, приложен к груди. Масса тела при рождении 2860 мг, рост 52 см. В роддоме замечено, что ребенок постоянно спит, не просыпается на кормление. Отмечалась желтуха новорожденных. После выписки в целом ребенок был активный. На 40-й день после рождения появились еди-

Рис. 1. МРТ ГМ (3,0 Тс). Сагиттальный, коронарный и аксиальные срезы.

Fig. 1. Brain MRI (3.0 T). Sagittal, coronal, and axial slices.



T2 sag

T2 ax 2mm

T2 cor FLAIR

T2 ax FLAIR

Примечание. Объем паренхимы полушарий большого мозга уменьшен за счет обширных кистозно-глиозно-атрофических изменений, размеры кист до 25 мм. Дифференциация серого и белого вещества отсутствует, конвекситальные извилины и борозды деформированы, субарахноидальное пространство неравномерно, не расширено, умеренно деформировано. Боковые желудочки асимметричны, деформированы, центральные отделы – справа 22 мм, слева 52 мм, затылочные рога расширены, больше слева – до 55 мм. Ширина третьего желудочка – 11 мм. Четвертый желудочек расширен, соединяется с расширенным (35×25 мм) ретроцеребеллярным пространством. Червь мозжечка и полушария мозжечка умеренно уменьшены в объеме. МР-признаки обширных кистозно-глиозно-атрофических изменений полушарий большого мозга (постгипоксическая лейкомаляция). Вариант аномалии Денди–Уокера (кистовидное расширение четвертого желудочка и ретроцеребеллярного пространства, гипоплазия червя и полушарий мозжечка), асимметричная открытая внутренняя гидроцефалия.

Note. Cerebral parenchymal volume loss due to massive cystic-gliotic-atrophic changes, cysts sized up to 25 mm. Loss of gray-white matter differentiation, deformed convexity sulci and gyri, no enlargement of the moderately deformed subarachnoid space. Asymmetric, deformed lateral ventricles, central regions – 22 mm on the right, 52 mm on the left, dilated occipital horns, more on the left – up to 55 mm. The width of the third ventricle is 11 mm. The dilated fourth ventricle joins the dilated (35 x 25 mm) retrocerebellar space. Moderate loss of the cerebellar vermis and cerebellar hemisphere volume. Signs of massive cystic-gliotic-atrophic changes in the cerebral hemispheres (posthypoxic leukomalacia) on MRI. Dandy-Walker variant (cystic dilatation of the fourth ventricle and retrocerebellar space, hypoplasia of the vermis and cerebellar hemispheres), asymmetric communicating internal hydrocephalus.

ничные подкожные гематомы на левой руке и лопаточной области справа, ухудшился аппетит, ребенок стал вялым, периодически беспокойным, появился монотонный плач. Дебют приступов на 45-й день жизни, когда впервые в ночное время отмечались плач, тоническое напряжение конечностей. Ребенок в сознании, взгляд фиксирован, длительность приступа 15–20 с, в связи с чем госпитализирован в стационар. При осмотре ребенок в сознании, на осмотр реагирует вялой двигательной активностью. Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, обследован, на компьютерной томографии ГМ выявлены признаки субарахноидального кровоизлияния, субдуральной гематомы в лобно-височной области слева, боковые желудочки не расширены, симметричны ширина на уровне тел: правый 1,5 мм, левый 1,5 мм. Третий желудочек щелевидный. Четвертый желудочек не изменен 9,5×5,9 мм. Проведены транскраниальная пункция, дренирование субдуральной гематомы. В условиях стационара судороги однократно повторились, назначен фенобарбитал (10 мг/кг массы тела); приступы не повторялись, но ребенок был беспокойный, плохо спал. Проведен 3-часовой электроэнцефалографический мониторинг. Заключение: низкоамплитудная электроэнцефалограмма (ЭЭГ), биоэлектрическая активность ГМ сохранена, по частоте основных корковых ритмов бодрствования соответствует возрастной норме, неспецифически изменена за счет смещения фокуса максимума выраженности бета-активности в затылочно-теменные отведения, отмечается низкоамплитудность и гипопродукция паттернов сна; периодически в лобно-височных отделах с переменным акцентом по сторонам D>S отмечалось замедление фонового ритма с реду-

цией биоэлектрической активности над центрально-височными отведениями справа. На фоне сна зарегистрирована единичная неспецифическая патологическая активность в виде острых волн над лобно-центрально-височными отведениями, типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована. Перед выпиской проведена замена фенобарбитала на Депакин 1,5 мл 3 раза в сутки. На фоне смены противосудорожной терапии приступы возобновились: замирает, взор в одну точку, выраженный плач продолжительностью до 1 ч, приступ купируется медикаментозно. Далее приступы повторялись, появились моторные приступы в виде поворота головы и глаз влево, тоническое напряжение конечностей с разведением рук и ног в стороны, повторялись до 20–40 раз в сутки, усиливались при повышении температуры тела. На нейросонографии выявлены диффузное гипоксически-ишемическое поражение со множественными фокальными очагами, мультикистозная дегенерация мозга, глиоз, субкортикальная, перивентрикулярная лейкомаляция, вентрикуломегалия (боковые желудочки расширены, асимметричны S>D, третий желудочек умеренно расширен 5,0 мм, четвертый желудочек не изменен), порэнцефалические кисты с обеих сторон, гипоплазия мозжечка, кисты мозжечка, венозная дисфункция. На МРТ ГМ визуализируются обширные кистозно-глиозно-атрофические изменения, вариант аномалии Денди–Уокера (рис. 1). При повторном ЭЭГ-мониторинге низкоамплитудная ЭЭГ, амплитуда фоновой активности не превышает 5 мкВ (в среднем 2–3 мкВ), стадии сна слабо дифференцированы, паттерны сна, характерные для данной возрастной группы, присутствуют с выраженным дефицитом. На фоне сна зарегистрирована редкая патологическая активность в виде

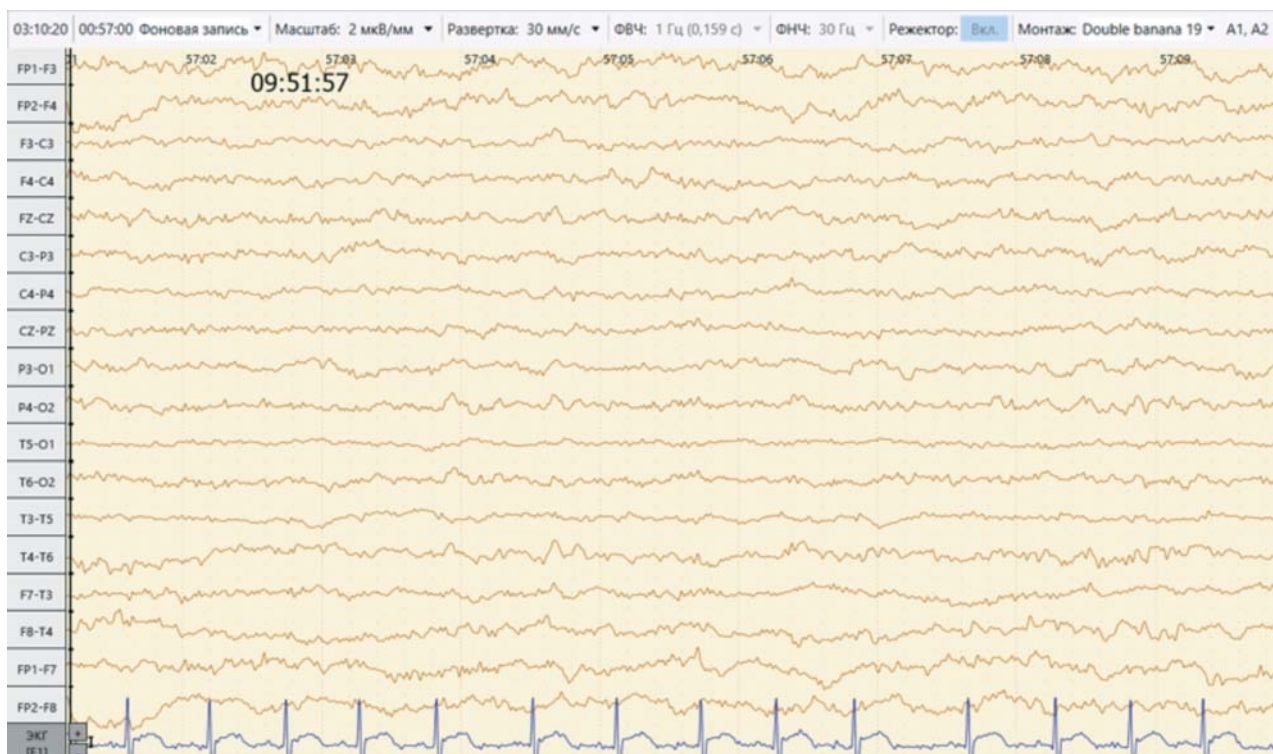
Рис. 2. Фрагмент записи видео-ЭЭГ-мониторинга. Масштаб 7 мкВ/мм. Активное бодрствование. Биоэлектрическая активность ГМ грубо дезорганизована за счет депрессии ритмов. Основной ритм представлен низкочастотной низкоамплитудной активностью частотой до 2–3 Гц, амплитудой до 10–12 мкВ (не соответствует возрастной норме).

Fig. 2. Video-EEG monitoring recording fragment. Sensitivity 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Active wakefulness. Grossly disorganized bioelectric activity of the brain due to depressed rhythms. Basic rhythm is represented by the low frequency low amplitude activity with the frequency of up to 2–3 Hz, amplitude up to 10–12 μV (does not meet the age criteria).



Рис. 3. Фрагмент записи видео-ЭЭГ-мониторинга. Масштаб 2 мкВ/мм. Сон. Сон не дифференцирован на стадии, транзиты сна отсутствуют. Депрессия фоновой активности.

Fig. 3. Video-EEG monitoring recording fragment. Sensitivity 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Sleep. Sleep is not subdivided into stages, no sleep state transitions are observed. Depressed background activity.



острых волн, комплексов пик/острая-медленная волна над теменно-височными отведениями слева амплитудой до 8 мкВ, индекс представленности эпилептиформной активности низкий (рис. 2, 3). Позже произведена замена Депакина на комбинированное лечение Финлепсин + Бензонал. На фоне терапии отмечена положительная динамика, частота приступов резко сократилась. Последний приступ отмечался в августе 2022 г.

На основании данных анамнеза, проведенных обследований выставлен диагноз: «Структурная фокальная эпилепсия с билатеральными тоническими приступами, спазмами на фоне дисгенезии мозолистого тела, варианта Денди–Уокера, тотальная кистозно-рубцово-атрофическая дегенерация больших полушарий ГМ с асимметричной гидроцефалией заместительного характера». Рекомендованы продолжение приема Финлепсина 200 мг/сут + Бензонала 125 мг/сут, а также проведение видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ ГМ на высокопольном аппарате в динамике.

Обсуждение

Симптоматическая эпилепсия имеет различную этиологию, при этом патологические состояния, приводящие к развитию эпилепсии, имеют различные механизмы, как нарушающие структуру ГМ и формирующие очаги морфологического повреждения, так и не приводящие к макроструктурным нарушениям [5]. За-

частую этиологией симптоматической эпилепсии служат цереброваскулярные заболевания, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения. Считается, что судорожные припадки являются распространенным симптомом у детей со спонтанным (нетравматическим) внутримозговым кровоизлиянием. Установлено, что геморрагические инсульты чаще встречаются у детей до одного года, в последующих возрастных периодах превалируют ишемические инсульты [6, 7].

Отягощенное течение беременности, осложненные роды и нарушения течения неонатального периода оказывают основное влияние на формирование эпилептической активности в перинатальный период [1]. Оценка влияния патологических факторов во время беременности в зависимости от возраста манифестации эпилепсии показывает, что патология беременности в различных вариантах и комбинациях наиболее часто встречалась при дебюте болезни у детей до года (72,4%), прямо пропорционально уменьшаясь с возрастом начала болезни [8, 9].

Таким образом, неблагоприятное течение беременности и родов приводит к формированию патологии нервной системы в целом и представляет собой ведущую причину заболеваемости и тяжелой инвалидизации детского населения [10].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Ивашина Е.Н. Перинатальные факторы риска в развитии эпилепсии у детей. *Медицинские новости*. 2018;(5):32-6. Shalkevich L.V., Kudlach A.I., Ivashina E.N. Perinatal risk factors in the development of epilepsy in children. *Medical news*. 2018;(5):32-6 (in Russian).
- Мухин К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Четвертое издание. М.: БИНОМ, 2018. Mukhin K.Yu. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guide for doctors. Fourth edition. Moscow: BINOM, 2018 (in Russian).
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. М.: БИНОМ, 2019. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. 2nd edition. Moscow: BINOM, 2019 (in Russian).
- Морозова Е.А., Морозов Д.В. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;4:79-82. Morozova E.A., Morozov D.V. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014;4:79-82 (in Russian).
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004;62:24-9.
- Халилова А.Э., Маджидова Е.Н. Эпилепсия у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4).
- Khalilova A.E., Majidova E.N. Epilepsy in children with acute cerebrovascular accidents. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016;8(4) (in Russian).
- Beslow LA, Abend NS. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70(4):448-54. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1033
- Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study. *Akershus Stroke Study. Epilepsia* 2005;46(8):1246-51.
- Сивакова Н.А., Корсакова Е.А., Липатова Л.В. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(1):6-11. Sivakova N.A., Korsakova E.A., Lipatova L.V. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(1):6-11 (in Russian).
- Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И. и др. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;(2):65-70. Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I. et al. The role of perinatal damage to the nervous system in the formation of neurological pathology in childhood. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016;(2):65-70 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Серегина Алина Алексеевна – врач-невролог, преподаватель-стажер каф. неврологии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: seryoginaaa@list.ru

Хмелевский Артем Эдуардович – врач невролог-эпилептолог, врач функциональной диагностики, НАО «Медицинский университет Караганды»

Поступила в редакцию: 08.07.2024

Поступила после рецензирования: 19.07.2024

Принята к публикации: 25.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alina A. Seryogina – neurologist, Karaganda Medical University. E-mail: seryoginaaa@list.ru

Artem E. Khmelevsky – neurologist-epileptologist, functional diagnostics doctor, Karaganda Medical University

Received: 08.07.2024

Revised: 19.07.2024

Accepted: 25.07.2024

АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



Лечение симптомов
головокружения различного генеза¹



Утро



День



Вечер



Для просмотра
полной информации
о лекарственном
препарате
ОТСКАНИРУЙТЕ
QR-КОД >



- Таблетки Арлеверт® следует принимать внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.¹
- Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели.¹
- Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом.¹

¹. Ознакомьтесь с инструкцией о лекарственном препарате используя QR код

Отпускается по рецепту врача. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
RU_ARL_10_2023_V1_print. Дата одобрения: 25.10.2023

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



Изолированная невропатия блокового нерва: собственное наблюдение и современные представления

А.Н. Белова[✉], Г.Е. Шейко, В.Н. Григорьева, Е.А. Ключев, М.В. Растеряева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
[✉]anbelova@mail.ru

Аннотация

Изолированное поражение блокового нерва (БН) относится к редкой неврологической патологии. Приведено описание случая развития острой вертикальной диплопии у 64-летнего мужчины, считавшего себя здоровым. Причиной диплопии явилась невропатия IV пары черепных нервов. Диагностический поиск дал основание предполагать, что поражение БН связано с микроангиопатией, обусловленной впервые выявленными у пациента артериальной гипертензией и дислипидемией. В статье обсуждаются алгоритм обследования пациентов с остро развившейся вертикальной диплопией и круг заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать изолированную невропатию БН, а также прогноз и тактика ведения пациентов. Рассматривается ассоциация изолированной невропатии БН с мигренью и с риском развития ишемического инсульта.

Ключевые слова: блоковый нерв, IV пара черепных нервов, изолированная невропатия, вертикальная диплопия.

Для цитирования: Белова А.Н., Шейко Г.Е., Григорьева В.Н., Ключев Е.А., Растеряева М.В. Изолированная невропатия блокового нерва: собственное наблюдение и современные представления. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 96–101.

DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00466

Isolated trochlear nerve palsy: case report and modern considerations

Anna N. Belova[✉], Gennadii E. Sheiko, Vera N. Grigoryeva, Evgenij A. Kliuev, Marina V. Rasteryaeva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[✉]anbelova@mail.ru

Abstract

Neurologically isolated trochlear nerve (TN) injury is uncommon. We describe the case of acute vertical diplopia development in a 64-year-old man who considered himself healthy. The cause of diplopia was neuropathy of TN. The diagnostic search gave reason to assume that TN damage was associated with microangiopathy caused by arterial hypertension and dyslipidemia newly diagnosed in the patient. A diagnostic algorithm for acute vertical diplopia and the range of diseases for differentiation with isolated TN neuropathy are discussed, as well as the prognosis and patient's management. The association of isolated TN neuropathy with migraine and the risk of ischemic stroke is considered.

Keywords: fourth cranial (trochlear) nerve, isolated palsy, diplopia.

For citation: Belova A.N., Sheiko G.E., Grigoryeva V.N., Kliuev E.A., Rasteryaeva M.V. Isolated trochlear nerve palsy: case report and modern considerations. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 96–101 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00466

Б локовый нерв – БН (*nervus trochlearis*), или IV пара черепных нервов, как правило, повреждается в сочетании с другими черепными нервами при инсультах в вертебрально-базиллярном бассейне, опухолях ствола мозга, патологии кавернозного синуса и орбиты, интоксикациях, синдроме Миллера–Фишера и др. [1]. Однако возможны редкие случаи неврологически изолированного поражения БН (ИПБН), под которым понимают отсутствие каких-либо неврологических признаков и симптомов, за исключением признаков поражения БН, головной или периорбитальной боли [2, 3].

Признаки поражения БН

БН является двигательным нервом, парные ядра которого расположены в покрышке среднего мозга на уровне нижних бугров четверохолмия, вентральнее сильвиева водопровода. Волокна БН выходят на дорсальной поверхности среднего мозга под нижними бугорками четверохолмия, делают перекрест, огибают с латеральной стороны ножку мозга, следуют под наметом мозжечка, прободают твердую мозговую оболочку

и далее проходят в боковой стенке пещеристого синуса вместе с III и VI черепными нервами. После этого БН через верхнюю глазничную щель проникает в полость глазницы, где иннервирует единственную мышцу – верхнюю косую мышцу глаза – ВКМ (*m. obliquus superior*).

Поражение БН может происходить на любом участке его пути – в области среднего мозга (ядро/пучок БН), в субарахноидальном пространстве, в кавернозном синусе, в орбите [4]. Действие ВКМ варьирует в зависимости от угла между плоскостью мышц и зрительной осью. Когда глаз приведен, мышечная плоскость и зрительная ось выравниваются, и основное действие ВКМ оказывается «депрессорным», т.е. обеспечивающим перемещение глазного яблока в сагиттальной плоскости вниз вокруг междушной оси. При отведении глаза ВКМ обеспечивает прежде всего инторсию (вращение верхнего полюса глаза к носу) этого глаза. Таким образом, при направлении взора прямо ВКМ в основном обеспечивает инторсию глазного яблока, в положении приведения – преимущественно поворачивает глазное

яблоко вокруг межусной оси вниз, а в положении отведения – отводит глазное яблоко, вращая его в горизонтальной плоскости вокруг краниокаудальной оси [5].

При поражении БН наблюдается гипертропия (отклонение глазного яблока вверх) на стороне слабой ВКМ, усиливающаяся при приведении глазного яблока и при наклоне головы в сторону слабой ВКМ [3]. Соответственно, развивается диплопия, которая характеризуется расхождением изображений по вертикали с небольшим наклоном, при этом двоение максимально выражено при взгляде вниз и при наклоне в сторону действия паретичной мышцы, а при наклоне в здоровую сторону уменьшается или исчезает. Поэтому пациент с односторонним поражением БН принимает позу, помогающую уменьшить диплопию: опускает подбородок, наклоняет голову и поворачивает лицо в сторону, противоположную паретичной ВКМ [1, 5].

ИПБН встречается очень редко, существенно реже, чем поражение двух других двигательных нервов глазного яблока (отводящего и глазодвигательного) [6]. Проведенное в Корее 10-летнее когортное исследование показало, что частота развития ИПБН составила 3,74 случая на 100 тыс. человеко-лет [7]. Поэтому ИПБН может вызывать затруднения у невролога при постановке диагноза и определении тактики терапии.

Собственное клиническое наблюдение

Приводим собственное наблюдение, демонстрирующее достаточно длительный путь к постановке диагноза изолированной невропатии БН.

Пациент В., мужчина 1960 года рождения, заболел остро в декабре 2023 г.: после периода значительных интеллектуальных перегрузок внезапно отметил двоение в глазах. Обратился к офтальмологу, который зарегистрировал миопию высокой степени справа и средней степени слева, но не сумел установить причину двоения в глазах. На протяжении нескольких последующих месяцев пациент безрезультатно посещал врачей различных специальностей, но диагноз так и не был установлен. В апреле 2024 г. обратился к неврологу Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ. Предъявлял жалобы на двоение в глазах при взгляде вниз. Согласно собранному анамнезу, пациент считал себя здоровым и наличие сопутствующих заболеваний отрицал. По дан-

ным семейного анамнеза отец пациента скончался от острого инфаркта миокарда в возрасте 56 лет.

При физикальном осмотре выявлены избыточная масса тела (индекс массы тела 27,2), повышение систолического артериального давления (146/84 мм рт. ст.).

При неврологическом осмотре выявлены двустороннее снижение остроты зрения (миопия), а также парез верхней косой и нижней прямой мышц левого глаза. Изолированные движения левого глазного яблока были ограничены вниз и внутрь, в меньшей степени – вниз и кнаружи. Диплопия появлялась при взгляде вниз, в большей степени – вниз и внутрь (рис. 1, 2). При наклоне головы вправо и вниз двоение было выражено минимально. Результаты теста на скрытое косоглазие и холодной пробы (ice-pack test) оказались отрицательными. Других нарушений со стороны нервной системы обнаружено не было.

Проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований, включавший общий и биохимический анализ крови, анализ крови на антитела к рецепторам ацетилхолина и мышечно-специфической тирозинкиназе, электрокардиографию, ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и орбит, а также магнитно-резонансную ангиографию. Выявлены:

- дислипидемия (холестерин 7,88 ммоль/л при верхней границе нормы 5,17 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 6,09 ммоль/л при верхней границе нормы 5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,11 ммоль/л при норме >1,0 ммоль/л);
- признаки нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий;
- очаговые изменения белого вещества головного мозга неспецифического характера (рис. 3);
- трифуркация правой внутренней сонной артерии, передняя трифуркация левой внутренней артерии по данным магнитно-резонансной ангиографии.

Пациенту был установлен диагноз: «Парез ВКМ левого глазного яблока вследствие изолированной невропатии БН слева, вероятно, ишемического характера, гипертоническая болезнь III стадии, 1-я степень артериальной гипертензии (АГ), риск 3 (высокий), целевое артериальное давление <130/<80 мм рт. ст., гиперлипидемия».

Рис. 1. Фото глазных яблок пациента при взгляде в разных направлениях: а–f – сохранные движения глазных яблок; g, h – ограничения движений левого глазного яблока вниз и внутрь, i – ограничения движений левого глазного яблока вниз и кнаружи.

Fig. 1. Photos of the patient's eyeballs when viewed in different directions: a–f – preserved movements of the eyeballs; g, h – restrictions on the movements of the left eyeball down and in, i – restrictions on the movements of the left eyeball down and out.



Рис. 2. Поперечно-полосатые мышцы глаз, обеспечивающие разные направления взгляда: ВП – верхняя прямая, НК – нижняя косая, НП – нижняя прямая, ЛП – латеральная прямая, МП – медиальная прямая, ВК – верхняя косая, П – правый глаз, Л – левый глаз.
 Fig. 2. Extraocular muscles providing different gaze directions: SR – superior rectus; IO – inferior oblique; IR – inferior rectus; LR – lateral rectus; MR – medial rectus, SO – superior oblique, R – right eye, L – left eye.

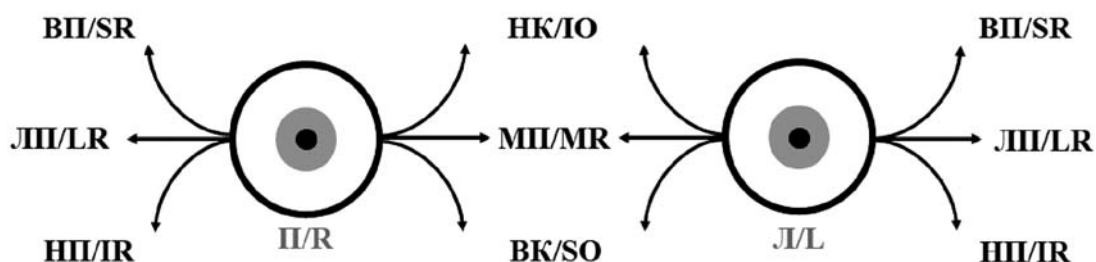
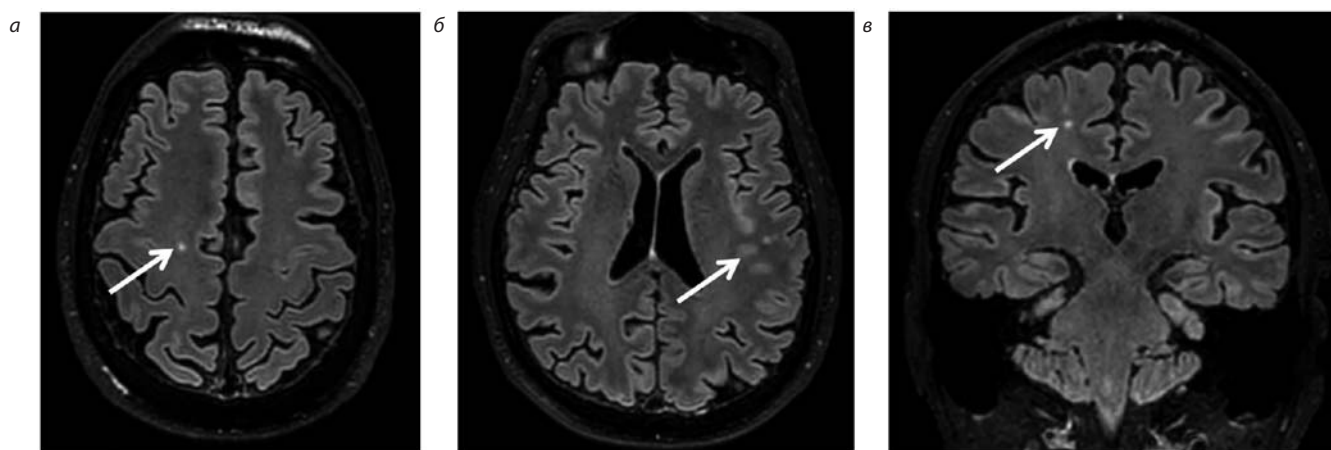


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента: а, б – аксиальный срез, в – коронарный срез. В белом веществе лобных и теменных долей обоих полушарий определяются единичные очаги субкортикальной и перивентрикулярной локализации размерами 0,2–0,35 см повышенного сигнала на T2 и FLAIR, изо-гипоинтенсивного на T1-ВИ, без признаков перифокального отека.
 Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the patient's brain: a, b – axial section, c – coronary section. In the white matter of the frontal and parietal lobes of both hemispheres, single foci of subcortical and periventricular localization, 0.2 – 0.35 cm in size, increased signal at T2 and FLAIR, iso-hypointense at T1 and without signs of perifocal edema are determined.



Пациенту было рекомендовано наблюдение невролога и терапевта, контроль артериального давления (целевое артериальное давление 120/80 мм рт. ст.), дозированные аэробные физические нагрузки, прием препарата клопидогрел 75 мг внутрь один раз в сутки ежедневно длительно, прием препарата розувастатин 5 мг внутрь один раз в сутки ежедневно длительно, повторные обследования (электрокардиограмма, биохимия крови) с целью контроля динамики показателей.

Обсуждение

Основной жалобой пациента в описываемом случае была вертикальная диплопия, причина возникновения которой, несмотря на консультации офтальмолога и невролога, оставалась невыясненной на протяжении 5 мес после развития заболевания.

Напомним, что субъективное ощущение раздваивания предметов по вертикали при бинокулярном зрении (вертикальная диплопия) возникает у больных с вертикальным косоглазием, и патологическое отклонение глазного яблока вверх обозначают как гипертропию, а отклонение книзу – как гипотропию. Расхождение глазных яблок по вертикали может развиваться у больных с патологией поперечно-полосатых мышц глаза

(миастения, тиреодная офтальмопатия), с декомпенсацией врожденного непаралитического дисбаланса тонуса наружных мышц глаза либо с поражением ядер/волокон III или IV черепных нервов, обозначаясь в перечисленных случаях как отклонение вверх, или гипердевиация (англ. hyperdeviation). Этот термин используют для указания на связь гипертропии/гипотропии с первичной дисфункцией поперечно-полосатых мышц глаза или их денервацией. Нарушение выравнивания глаз относительно вертикальной оси может быть обусловлено также утратой надъядерного контроля над III, IV, VI, VIII нервами при поражении головного мозга либо первичным дисбалансом отолитовых органов, и в этих случаях оно обозначается как косая девиация (англ. skew deviation). Косая девиация не связана с повреждением черепных нервов, их ядер или самих мышц глаза [8].

Миастению у нашего пациента мы исключили на основании клинических характеристик заболевания и динамического наблюдения (отсутствие флуктуаций и ухудшения после физических нагрузок, отрицательные результаты холодового и серологических тестов, отсутствие отрицательной динамики и появления новых глазодвигательных и иных проявлений миастении на протяжении

6 мес после дебюта). Основанием для дифференциального диагноза с тиреоидассоциированной миопатией, при которой может наблюдаться рестрикция нижней прямой мышцы, послужили клиническая картина, для которой типичны экзофтальм, ретракция века и лагофтальм, и данные дополнительного обследования.

Неврологический осмотр и нейровизуализационное исследование исключили также косую девиацию и ее возможные причины, связанные с поражением вестибулярной коры больших полушарий головного мозга, вестибулярных проекций в таламусе, структур ствола головного мозга и лабиринта. Исключить косую девиацию помогли также отрицательные результаты теста попеременного закрывания глаз и теста перехода из вертикального в горизонтальное положение (англ. *supine-upright test*). При первом из указанных тестов у больных с косой девиацией закрывание вышерасположенного глаза и последующее открывание его приводят к его саккаде вниз, а закрывание нижерасположенного глаза и последующее открывание его приводит к его саккаде вверх. В тесте перехода из вертикального в горизонтальное положение для косой девиации характерно изменение выраженности гипертропии при перемещении головы из вертикального положения в горизонтальное [3].

Одной из наиболее частых причин вертикальной диплопии является декомпенсация скрытого врожденного непаралитического косоглазия, связанного с дисбалансом тонуса поперечно-полосатых мышц глаза. Такое скрытое косоглазие может проявляться во взрослом возрасте вследствие декомпенсации, вызванной заболеваниями либо стрессами, характеризуется выраженной гипертропией при взгляде прямо и интермиттирующим течением диплопии [8–10]. У нашего пациента скрытое косоглазие было исключено на основании осмотра: вертикальная диплопия усиливалась при взгляде вниз, тогда как при врожденной патологии диплопия при взгляде прямо выражена в равной либо в большей степени, чем при взгляде вниз [8, 11]; кроме того, результат «прикроватного» теста с закрыванием глаза оказался отрицательным. В случае скрытого косоглазия закрывание фиксирующего (некосящего) глаза сопровождалось бы корректирующей саккадой косящего глаза, в то время как закрывание нефиксирующего (косящего) глаза корректирующей саккадой другого глаза не сопровождалось бы.

С учетом результатов МРТ была исключена также столь редкая причина вертикальной диплопии, как перелом орбиты с нарушением целостности волокон нижней косой мышцы.

К вертикальной диплопии может приводить повреждение III и IV черепных нервов, вызывающее парализацию верхней косых и прямых мышц глаза. Выявить «виновную» в развитии вертикальной диплопии мышцу бывает не так легко, особенно в случае невыраженной дисфункции мышц. Так, в нашем случае офтальмолог и невролог несколько раз обследовали пациента и не выявили глазодвигательных нарушений.

Помочь в выявлении смещения и ограничения движений глазного яблока может выполнение фотографий глаз при взгляде по направлениям действия мышц глаза (см. рис. 1), а уточнить паретичную мышцу – выполнение трехшагового теста Паркса–Бильшовского [12–14]. Три шага указанного теста предполагают идентификацию вертикального косоглазия при взгляде прямо, затем – выявление факта усиления гипертропии глазного яблока при взгляде вправо и влево, и, наконец, наклон головы по Бильшовскому (голову пациента наклоняют последовательно к правому и к левому плечу); на каждом своем этапе наполовину сокращается число «подозреваемых» мышц [13]. В нашем случае исследование показало дисфункцию ВКМ левого глазного яблока, что указывало на поражение правого БН.

После идентификации пораженного нерва необходимо выяснить причину этого поражения. Случаи приобретенного ИПБН описаны при самом широком спектре патологических состояний: при туберкулезном менингите [15], рассеянном склерозе [16], каротидно-кавернозном соустье [17], травмах [18], первичных опухолях БН [19, 20], метастазах [21], микроангиопатиях [22, 23], стволовом инсульте [8, 21, 24–26]. Самой частой причиной считают локальную травму орбиты: так, среди 14 пациентов приобретенный паралич БН в 10 случаях носил травматический характер и лишь в 4 случаях был обусловлен инсультом либо васкулопатией [27].

Среди нетравматически приобретенных ИПБН доминируют случаи, обусловленные микроваскулярной патологией, ассоциированной с сахарным диабетом, АГ либо васкулитом [1, 2, 8, 22, 23]. Так, согласно результатам исследования К. Chou и соавт., среди 15 случаев острого нетравматического изолированного паралича БН у пациентов в возрасте старше лишь один случай (новообразование) был обусловлен причиной, отличной от микрососудистой ишемии; все остальные случаи (93%) были отнесены к микроваскулярной невропатии [28]. А. Murchison и соавт., исследовав 27 последовательных случаев острого изолированного паралича БН, не выявили ни одного иного диагноза, кроме микрососудистой ишемии нерва [29]. М. Tamhankar и соавт. обнаружили, что лишь 3 из 25 случаев ИПБН (12%) были вызваны причинами, отличными от микрососудистой ишемии, включая одного пациента с инфарктом дорсального отдела среднего мозга; авторы продемонстрировали, что наличие сосудистых факторов риска (ФР) у пациентов старше 50 лет является существенным предиктором предполагаемой микрососудистой этиологии изолированной мононевропатии двигательных нервов глаза [2]. Ишемическая этиология наиболее вероятна у пожилых лиц с наличием ФР поражения мелких сосудов, при остром развитии безболезненного изолированного паралича БН, при отсутствии указаний на травму и на врожденное косоглазие [30].

В нашем случае острое начало заболевания и выявленные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, дислипидемия, повышенный индекс массы тела, семейный анамнез) давали основание предполагать ише-

мическую этиологию заболевания, при этом дифференциальный диагноз проводился между лакунарным стволовым инсультом и ишемической невротией БН, обусловленной микроангиопатией. Диагноз ишемического лакунарного инсульта как причины поражения БН был отвергнут, поскольку МРТ головного мозга, выполненная через полгода после развития диплопии, не выявила постинфарктных изменений в области ядра и корешка БН, но при этом неврологический дефицит (слабость ВКМ) оставался столь же выраженным, как и в дебюте заболевания. Таким образом, наиболее вероятной этиологией паралича БН является микроангиопатия, ассоциированная с мигренью и кардиоваскулярными ФР.

Особенностями нашего случая являлись то, что ФР сердечно-сосудистых заболеваний были выявлены у пациента лишь после его обращения по поводу диплопии, до этого пациент считал себя абсолютно здоровым. Кроме того, обращает на себя внимание, что пациент в юности страдал мигренью, и в белом веществе полушарий на МРТ выявлены субклинические гиперинтенсивные на T2 и FLAIR очаговые изменения в субкортикальном белом веществе полушарий мозга, типичные для мигрени [31].

В когортном исследовании, проведенном С. Yang и соавт., было доказано, что мигрень (независимо от ее формы) является значимым ФР развития изолированной невротии двигательных нервов глазного яблока, в том числе БН. Точные патофизиологические механизмы, объединяющие мигрень и изолированные невротии черепных нервов, неизвестны, однако предполагают, что связанная с мигренью микрососудистая ангиопатия и ишемия могут служить одним из основных факторов патогенеза изолированных невротий двигательных глазных нервов [32].

Лечение и прогноз невротии БН зависят от ее этиологии. Так, при травматическом параличе БН восстановление функции мышцы продолжается на протяжении от 10 нед до 6 мес и достигается в 1/2 случаев [18]. Паралич БП, обусловленный микроангиопатией, часто спонтанно регрессирует на протяжении 4–9 мес [27, 30, 33]. Так, среди 41 пациента с дисфункцией БН восстановления на протяжении 9 мес достигли 90% [33]. В наблюдении М. Tamhankar и соавт. оба случая поражения БН вследствие микроангиопатии завершились спонтанным восстановлением [27].

Тем не менее нельзя считать изолированную ишемическую невротию БН, связанную с микроангиопатией, прогностически благоприятной. Так, согласно результатам проведенного в Тайване когортного исследования развитие изолированного нетравматического па-

ралича двигательных нервов глаза, в том числе изолированного паралича БН, значительно повышало риск последующего развития ишемического инсульта. Рассматривается роль микроангиопатии как, возможно, общего механизма развития ишемического инсульта и невротии БН [6].

Рекомендации по медикаментозной терапии собственно изолированной ишемической невротии БН, связанной с микроангиопатией, отсутствуют ввиду малой распространенности этого состояния, препятствующей проведению клинических исследований. Однако таким больным рекомендуют коррекцию ФР сердечно-сосудистых осложнений, поскольку, как правило, у них повышен риск инсульта и кардиоваскулярных событий [1]. При отсутствии спонтанного восстановления показана коррекция диплопии с помощью призматических линз. Так, 12 из 14 пациентов с приобретенным параличом БН (86%) были удовлетворены результатами оптической коррекции [27].

Наблюдавшемуся нами пациенту были рекомендованы снижение массы тела и контроль уровня глюкозы в крови, назначены антигипертензивные препараты и терапия дислипидемии, рекомендованы дозированные аэробные нагрузки, наблюдение невролога и терапевта. На протяжении 4 мес продолженного наблюдения отмечалась положительная динамика в виде частичного снижения выраженности диплопии со слов пациента, однако при оценке неврологического статуса парез верхней косой и нижней прямой мышц левого глаза сохранялся.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует недостаточную осведомленность врачей относительно такой редкой формы неврологической патологии, как изолированная невротия БН. В то же время своевременная диагностика и распознавание этиологии заболевания определяет его прогноз и лечение. У пациентов в возрасте старше 50 лет, страдающих АГ, сахарным диабетом, дислипидемией, этиология ИПБН с большой долей вероятности связана с микроангиопатией, что требует прицельного выявления и корректировки факторов сердечно-сосудистого риска. Тем не менее ввиду отсутствия биологических маркеров для подтверждения этиологической роли микроангиопатии в поражении БН необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск для исключения иных возможных причин ИПБН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Kung NH, Van Stavern GP. Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. *Semin Neurol* 2015;35(5):539-48. DOI: 10.1055/s-0035-1563568
- Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology* 2013;120(11):2264-9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.009
- Wong AM. Understanding skew deviation and a new clinical test to differentiate it from trochlear nerve palsy. *J AAPOS* 2010;14(1):61-7. DOI: 10.1016/j.jaapos.2009.11.019
- Lee AG, Anne HL, Beaver HA et al. A guide to the evaluation of fourth cranial nerve palsies. *Strabismus* 1998;6(4):191-200. DOI: 10.1076/stra.6.4.191.620

5. Morillon P, Bremner F. Trochlear nerve palsy. *Br J Hosp Med* 2017;78(3):C38-C40. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.3.C38
6. Hoi CP, Chen YT, Fuh JL et al. Increased Risk of Stroke in Patients with Isolated Third, Fourth, or Sixth Cranial Nerve Palsies: A Nationwide Cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2016;41(5-6):273-82. DOI: 10.1159/000444128
7. Jung EH, Kim SJ, Lee JY, Cho BJ. The incidence and presumed aetiologies of fourth cranial nerve palsy in Korea: a 10-year nationwide cohort study. *Eye (Lond)* 2021;35(11):3012-9. DOI: 10.1038/s41433-020-01374-0
8. Chen WC, Li YS, Huang P. Isolated trochlear palsy as the only presentation of midbrain infarction: a case report. *J Int Med Res* 2021;49(4):3000605211008292. DOI: 10.1177/03000605211008292
9. Dosunmu EO, Hatt SR, Leske DA et al. Incidence and Etiology of Presumed Fourth Cranial Nerve Palsy: A Population-based Study. *Am J Ophthalmol* 2018;185:110-4. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.10.019
10. Common Neuro-Ophthalmic Pitfalls: Case-Based Teaching. Edited by V.A. Purvin, A. Kawasaki. Cambridge University Press, 2009. DOI: 10.1017/CBO9780511575808
11. Engel JM. Treatment and diagnosis of congenital fourth nerve palsies: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(5):353-6. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000179
12. Parks MM. Isolated cyclovertical muscle palsy. *Arch Ophthalmol* 1958;60(6):1027-35. DOI: 10.1001/archophth.1958.00940081047008
13. Brazis PW. Palsies of the Trochlear Nerve: Diagnosis and Localization—Recent Concepts. *Mayo Clin Proc* 1993;68(5):501-9. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)60201-8
14. Manchandia AM, Demer JL. Sensitivity of the three-step test in diagnosis of superior oblique palsy. *J AAPOS* 2014;18(6):567-71. DOI: 10.1016/j.jaaapos.2014.08.007
15. García-Zamora M, Sánchez-Tocino H, Villanueva-Gómez A et al. Isolated Fourth Nerve Palsy in Tuberculous Meningitis. *Neuroophthalmology* 2016;40(1):40-3. DOI: 10.3109/01658107.2015.1116590
16. Jacobson DM, Moster ML, Eggenberger ER et al. Isolated trochlear nerve palsy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(4):877-9. DOI: 10.1212/wnl.53.4.877
17. Durgam A, Hussain H, Nakatsuka AS, Raghuram K. Isolated trochlear nerve (cranial nerve IV) palsy in a patient with carotid-cavernous fistula. *BJR Case Rep* 2018;5(1):20180028. DOI: 10.1259/bjrcr.20180028
18. Tay KWE, Chua SGK. Isolated Trochlear Nerve Palsy in Post Traumatic Brain Injury: Incidental Detection Using Vestibular Screening Tests. *Ann Clin Case Rep* 2018;3:1531.
19. Lei J, Li Y, Wan X et al. Hemorrhagic schwannoma of the trochlear nerve: Case report and a review of the literature. *Front Oncol* 2023;12:1097155. DOI: 10.3389/fonc.2022.1097155
20. Bhansali AP, Stamates MM, Lee JM, Wong RH. Solitary Infiltrating Meningioma of the Trochlear Nerve: Case Report. *J Neurol Surg Rep* 2018;79(2):e63-e64. DOI: 10.1055/s-0038-1661005
21. Lee SU, Choi JY, Kim HJ et al. Central Trochlear Palsy as an Isolated Finding with Metastatic Tumor. *J Clin Neurol* 2018;14(2):254-6. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.2.254
22. Abkur TM. Trochlear nerve palsy. *Pract Neurol* 2017;17(6):474-5. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001726
23. Al Kahtani ES, Khandekar R, Al-Rubeaan K et al. Assessment of the prevalence and risk factors of ophthalmoplegia among diabetic patients in a large national diabetes registry cohort. *BMC Ophthalmol* 2016;16:118. DOI: 10.1186/s12886-016-0272-7
24. Hayashi T, Nomura K, Nishiyama Y, Kimura K. Unilateral Isolated Trochlear Nerve Palsy due to Ipsilateral Midbrain Infarction. *J Nippon Med Sch* 2021;88(6):561-3. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-515
25. Robles LA. Central Trochlear Nerve Palsy due to Stroke: Report and Clinical Correlation of Two Cases. *Can J Neurol Sci* 2016;43(3):417-9. DOI: 10.1017/cjn.2015.344
26. Han S, Kim BK, Yum KS. Unusual manifestation of heat stroke: Isolated trochlear nerve palsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(10):105105. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105105
27. Tamhankar MA, Ying GS, Volpe NJ. Success of prisms in the management of diplopia due to fourth nerve palsy. *J Neuroophthalmol* 2011;31(3):206-9. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318211daa9
28. Chou KL, Galetta SL, Liu GT et al. Acute ocular motor mononeuropathies: prospective study of the roles of neuroimaging and clinical assessment. *J Neurol Sci* 2004;219(1-2):35-9. DOI: 10.1016/j.jns.2003.12.003
29. Murchison AP, Gilbert ME, Savino PJ. Neuroimaging and acute ocular motor mononeuropathies: a prospective study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):301-5. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.25
30. Prasad S, Volpe NJ. Paralytic Strabismus: Third, Fourth, and Sixth Nerve Palsy. *Neurol Clin* 2010;28(3):803-33. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.04.001
31. Kruij MC, van Buchem MA, Launer LJ et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010;30(2):129. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x
32. Yang CP, Chen YT, Fuh JL, Wang SJ. Migraine and Risk of Ocular Motor Cranial Nerve Palsies: A Nationwide Cohort Study. *Ophthalmology* 2016;123(1):191-7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.003
33. Akagi T, Miyamoto K, Kashii S, Yoshimura N. Cause and prognosis of neurologically isolated third, fourth, or sixth cranial nerve dysfunction in cases of oculomotor palsy. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(1):32-5. DOI: 10.1007/s10384-007-0489-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Анна Наумовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: anbelova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-6772

Шейко Геннадий Евгеньевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. медицинской реабилитации ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: sheikogenadii@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0402-7430

Григорьева Вера Наумовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: vrgr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6256-3429

Клюев Евгений Александрович – врач-рентгенолог, Университетская клиника ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: eugenekluev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2069-1710

Растеряева Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. отд. рентгенологии, Университетская клиника ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: kt-nniito@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8462-3824

Поступила в редакцию: 27.08.2024

Поступила после рецензирования: 29.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna N. Belova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: anbelova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-6772

Gennadii E. Sheiko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: sheikogenadii@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0402-7430

Vera N. Grigoryeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: vrgr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6256-3429

Evgenij A. Kliuev – radiologist, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: eugenekluev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2069-1710

Marina V. Rasteryaeva – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: kt-nniito@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8462-3824

Received: 27.08.2024

Revised: 29.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

О.В. Курушина✉, Р.С. Рохас

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ovkurushina@mail.ru

Аннотация

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, которое проявляется прогрессирующей нейродегенерацией, вызывающей у пациентов широкий спектр когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения, являющиеся неотъемлемой частью клинической картины заболевания, отличаются разнообразием проявлений и значительно снижают качество жизни пациентов с рассеянным склерозом. В данной работе представлены современные взгляды на распространенность и патогенез когнитивных нарушений, приводятся данные собственных исследований пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, речь.

Для цитирования: Курушина О.В., Рохас Р.С. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 102–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00467

Prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis

Olga V. Kurushina✉, Rubiella Sarai Rohas

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ovkurushina@mail.ru

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder that manifests itself in progressive neurodegeneration causing a broad spectrum of cognitive deficits in the patients. Cognitive impairment being an essential component of the clinical picture of the disease come in a variety of manifestations and significantly lower the MS patients' quality of life. This paper reports contemporary views on the prevalence and pathogenesis of cognitive impairment; the data of original studies involving patients with multiple sclerosis are provided.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive impairment, speech.

For citation: Kurushina O.V., Rohas R.S. Prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 102–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00467

В последние годы наблюдается увеличение числа больных рассеянным склерозом как за счет истинного роста заболеваемости, так и за счет повышения качества диагностики и расширения возможностей терапии [1]. Улучшение качества жизни и медико-социальной адаптации привело к увеличению продолжительности жизни больных, что также обуславливает рост показателей распространенности рассеянного склероза. Прослеживается тенденция к сглаживанию границы зон высокого, среднего и низкого риска возникновения заболевания, однако «градиент широты» (увеличение распространения заболевания с юга на север) в целом сохраняется [2, 3]. Но кроме эпидемиологических и географических изменений, в последнее время наблюдается определенный клинический патоморфоз симптомов и жалоб у пациентов с данным заболеванием. Это связано как с истинным изменением картины болезни, так и со смещением акцентов на качество жизни этой категории пациентов.

Кроме жалоб на двигательные, координаторные, тазовые и другие неврологические нарушения, пациентов с рассеянным склерозом все чаще беспокоят ухудшение памяти, внимания, снижение работоспособности [3, 4]. При исследовании психологического статуса больных с

рассеянным склерозом выявлен широкий спектр когнитивных нарушений, которые играют важную роль в ухудшении качества жизни пациентов, затрудняют их трудовую деятельность и социальную адаптацию. Наиболее часто встречаются снижение показателей кратковременной вербальной, семантической и зрительной памяти, снижение активного внимания, скорости сенсомоторной реакции и трудности концептуального мышления [5]. Одной из причин когнитивных нарушений при рассеянном склерозе считается формирование множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, диагностируемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). По данным ряда авторов количество и объем очагов демиелинизации на МРТ коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений [6]. Согласно утверждениям других авторов, достоверной взаимосвязи между очаговыми поражениями головного мозга и когнитивными нарушениями не выявлено [7].

Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе могут выявляться на ранних этапах развития заболевания и быть одними из первых, а в некоторых случаях – единственными симптомами начинающейся болезни или возобновившегося обострения. В период обостре-

ния рассеянного склероза усиливаются жалобы пациентов на снижение умственной работоспособности. В ряде исследований, касающихся изучения познавательных функций головного мозга при рассеянном склерозе, было установлено, что при обострении заболевания когнитивные нарушения нарастают, а в период ремиссии происходит некоторое восстановление когнитивных функций [8, 9].

Оценка нарушений интеллектуальных функций у больных рассеянным склерозом также весьма противоречива. По данным различных авторов, частота встречаемости и выявляемости отклонений в данной сфере варьирует от 10% до 60% из общей совокупности больных рассеянным склерозом, причем интеллектуальные проблемы более характерны для поздних этапов заболевания и отличаются достаточно быстрым прогрессированием. Наиболее неблагоприятный прогноз в отношении сохранности интеллектуальных функций имеют больные с хронически-прогрессирующим течением рассеянного склероза [9].

Существуют различные мнения относительно связи выраженности когнитивных нарушений с длительностью заболевания, степенью неврологического дефицита и особенностями течения рассеянного склероза. W. Beatty и соавт. [10, 11] подчеркивают очень слабую связь между длительностью физических нарушений при рассеянном склерозе и интеллектуальной дисфункцией, определяя возможность появления когнитивных проблем как у пациентов с наличием минимальных физических расстройств, так и у лиц при их отсутствии. S.M. Rao и соавт. [12] не обнаружили связи когнитивных нарушений с продолжительностью болезни, состоянием депрессии, использованием медикаментов, но была установлена их взаимосвязь с состоянием трудоспособности больных. A. Vicens и соавт. [13], напротив, выявили четкую взаимосвязь между низкими результатами тестов на исследование когнитивных функций у больных рассеянным склерозом, большей длительностью заболевания, высокими показателями инвалидизации по шкале EDSS и прогрессивным типом течения рассеянного склероза.

Одной из возможных гипотез для объяснения патогенеза когнитивных нарушений при демиелинизирующих заболеваниях является наличие хронически повышенных уровней оксида азота, которые могут быть вторичными по отношению к повторяющимся каскадам сосудистых воспалительных процессов [14]. Оксид азота является высоколипофильным и диффузионным газом, который действует как сосудорасширяющее средство. Его избыточная выработка может вызвать гипореактивность сосудистого русла, что приводит к снижению сосудорасширяющей способности и, следовательно, гипоксии при повышенной активности нейронов. Это может быть возможной причиной постепенно развивающегося дефицита перфузии при рассеянном склерозе и, как следствие, вести к нарушению нейроваскулярного взаимодействия.

В ряде исследований с использованием функциональной МРТ в состоянии покоя сообщалось об изменениях взаимодействия в функциональных сетях у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровой контрольной группой. Нарушение микроциркуляции может не только способствовать нейродегенерации, но и изменить способность поддерживать эффективную связь между различными функциональными областями мозга [15]. В некоторых работах получены данные о том, что нейрональные сети менее активны в состоянии сна в моторной, зрительной областях у пациентов с рассеянным склерозом [16, 17]. В то же время в других работах были сообщения о большей функциональной активности, обнаруженной в областях исполнительного контроля и зонах, ответственных за слух [18, 19]. Кроме того, исследования показали перестройку моторной сети у пациентов с рассеянным склерозом. Таким образом, помимо морфологических изменений, отмечаемых на МРТ, при рассеянном склерозе отмечаются уменьшение функциональной активности и обеднение нейрональных связей, что и может служить нейрофизиологической основой разнообразных когнитивных нарушений, выявляемых у данной категории пациентов.

В некоторых случаях развитие когнитивных нарушений не сопровождается усугублением неврологической симптоматики. Возможным объяснением усиления когнитивных расстройств без клинического обострения может быть появление в головном мозге клинически «немых» активных очагов демиелинизации. Для подтверждения активности процесса в данном случае может служить проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением препаратами гадолиния [20]. Одним из объяснений указанного клинко-МРТ парадокса является гипотеза о взаимосвязи клинических проявлений с количеством поврежденных ионных каналов в активном очаге демиелинизации при условии определенной сохранности аксона и его небольшого диаметра. Установлено, что обострение заболевания по данным МРТ возникает в 5–10 раз чаще, чем проявляется клинически.

Получены данные о недавно обнаруженном и мало изученном нарушении при рассеянном склерозе: так называемой «устной беглости» или феномене «на кончике языка», при котором у больных рассеянным склерозом некоторые слова «слетают с языка» во время разговора без должного осмысления.

У больных рассеянным склерозом также описаны нарушения мнестической сферы [21]. Выявлены серьезные расстройства памяти (до 22% пациентов с рассеянным склерозом) и их определенная корреляция с клинической характеристикой обследуемых. Некоторые исследователи при наличии многомерной оценки состояния больного, принимая во внимание выраженность и взаимосвязь как неврологических, так и функциональных отклонений, придают нарушению памяти одну из главенствующих ролей в потере трудоспособности больными рассеянным склерозом [22].

Таблица 1. Соотношение объема поражения головного мозга и варианта течения заболевания
 Table 1. Relationship between the brain lesion size and the disease course variant

Объем поражения головного мозга	Ремиттирующий				Первично-прогредиентный				Вторично-прогредиентный				Прогрессирующий с обострениями				Сумма	
	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%		%
10–20%	28	35,0	8	10,0	0	0	2	2,5	1	1,3	2	2,5	0	0	2	2,5	44	55,0
20–30%	4	5,0	3	3,8	1	1	1	1,3	3	3,8	2	2,5	0	0	0	0	14	18,0
30–40%	7	8,8	1	5,0	0	0	2	2,5	3	3,8	3	3,8	0	0	1	1,3	16	20,0
40–50%	3	3,8	2	2,5	0	0	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8,0
Сумма	42	52,5	14	17,5	1	1	6	7,5	7	8,8	7	8,8	0	0	3	4	80	100

Целью нашего исследования являлось изучение распространенности различных видов когнитивных нарушений у пациентов с различными формами рассеянного склероза.

Материал и методы. В данное диагностическое исследование были включены пациенты с диагнозом «рассеянный склероз» обоих полов в возрасте 20–70 лет, получавшие стандартную терапию при данном заболевании, находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГБУЗ ВОКБ №1 и состоящие на учете в Центре аутоиммунной патологии и спастических состояний г. Волгограда.

Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом при ГУ «Волгоградский медицинский научный центр».

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

В данном исследовании каждому пациенту измеряли объем поражения головного мозга – это сумма очагов области поражения по данным МРТ-диагностики. В связи с тем что объем головного мозга у мужчин и женщин различный, для расчета объема поражения головного мозга пациенты были разделены на две группы по признаку пола.

Полученное соотношение варианта течения рассеянного склероза, пола и имеющегося объема поражения головного мозга представлено в табл. 1.

Однако необходимо заметить, что было бы неправильно проводить параллели формы или длительности рассеянного склероза и объема пораженной нервной ткани. При анализе графических данных видно, что течение рассеянного склероза не имеет прямой связи с объемом поражения головного мозга, так как, например, больные с ремиттирующим течением рассеянного склероза имеют разные объемы поражения, аналогичная тенденция наблюдается и при других вариантах течения заболевания.

Были проанализированы жалобы пациентов. При наличии когнитивной недостаточности для больных характерно было:

- снижение памяти;
- ухудшение умственной работоспособности;
- трудности концентрации внимания или сосредоточения;
- повышенная утомляемость при умственной работе;
- трудности подбора слова в разговоре или при выражении собственных мыслей;
- снижение зрения или слуха при отсутствии или незначительной выраженности заболеваний глаз и органа слуха;
- неловкость или трудности при выполнении привычных действий при отсутствии мышечной слабости, экстрапирамидных и координаторных нарушений;
- наличие трудностей в профессиональной деятельности, в социуме и при взаимодействии с другими людьми, в быту и при самообслуживании.

Наибольшее значение имели активные жалобы пациента, которые он высказывал самостоятельно, без навязывающего вопроса. Известно, что и многие здоровые люди недовольны своей памятью и другими когнитивными способностями, поэтому в ответ на вопрос врача даже абсолютно сохранные в когнитивном отношении пациенты жалуются на плохую память. Ввиду таких особенностей субъективного восприятия спонтанные жалобы очень важны. Более того, у всех пациентов уточняли, всегда ли они имели плохую память или же только в последнее время отмечают ее значительное ухудшение. Отсутствие жалоб когнитивного характера еще не означает отсутствие объективных когнитивных нарушений. Известно, что в большинстве случаев нарастающие когнитивные расстройства сопровождаются снижением критики, особенно на стадии деменции. Поэтому самооценку пациента всегда необходимо сопоставлять с объективной информацией.

В данном исследовании были использованы следующие стандартные тестовые наборы с формализованной оценкой результатов, позволяющие провести экспресс-оценку нескольких когнитивных функций в условиях лимитированного времени. Распространенность когнитивных нарушений определялась у 40 па-

Таблица 2. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза
Table 2. Prevalence of cognitive impairment among patients with different multiple sclerosis course variants

Вариант течения рассеянного склероза	Все пациенты		Нарушения памяти		Нарушения внимания	
	Пациенты	%	Пациенты	%	Пациенты	%
Ремиттирующий	29	72,5	14	35	20	50
Первично-прогрессирующий	2	5,00	1	2,5	2	25
Вторично-прогрессирующий	7	17,50	5	12,5	7	17,5
Прогрессирующий с обострениями	2	5,00	2	25	2	25

Таблица 3. Интеллектуальные нарушения у пациентов с различными формами рассеянного склероза
Table 3. Intellectual impairment in patients with various multiple sclerosis forms

Вариант течения рассеянного склероза	Пациенты	%	Нарушение интеллекта	
			Пациенты	%
Ремиттирующий	29	72,5	5	17,24
Первично-прогрессирующий	2	5,0	2	5,0
Вторично-прогрессирующий	7	17,5	2	5,0
Прогрессирующий с обострениями	2	5,0	2	5,0

пациентов с помощью батареи лобных тестов и Моса-теста. Результаты представлены в табл. 2.

Для оценки интеллектуальной функции использовали пробы на обобщение (например: «Скажите, пожалуйста, что общего между яблоком и грушей, пальто и курткой, столом и стулом»), задания на интерпретацию пословиц, определение того или иного понятия, описание сюжетной картинки или серии картинок. Результаты оценки интеллектуальной функции представлены в табл. 3.

Достаточно распространенными были и различные формы нарушений речи. Речь является сложным, интегративным процессом, который требует вовлечения сразу нескольких функциональных зон головного мозга. В нашем исследовании нарушение речи наблюдалось у 25 (62,5%) пациентов, оно является самым частым расстройством у больных с рассеянным склерозом. Были проанализированы в исследуемых группах следующие виды нарушения речи: понимание обра-

щенной речи, беглость речи, правильность грамматического строя и содержания высказываний пациента. Несколько пациентов имели одновременно все вышеперечисленные виды нарушения речи.

Выводы. У пациентов с рассеянным склерозом значительную часть клинической картины составляют когнитивные нарушения. Они представлены не только достаточно легко выявляемыми нарушениями памяти и внимания, но и достаточно широко встречающимися нарушениями речи и интеллектуальной функции. При этом патофизиологические основы возникновения данных симптомов являются не до конца изученными и требуют проведения дальнейших исследований с использованием не только морфологической, но и функциональной оценки нервной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Шерман М.А. и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(S1):9-15.
Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Sherman M.A. et al. The results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(S1):9-15 (in Russian).
- Бойко А.Н., Петров С.В., Нестерова В.А., Гусев Е.И. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе – нейропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз»*. 2003;(2):83-90.
Boyko A.N., Petrov S.V., Nesterova V.A., Gusev E.I. Mechanisms of development of the neurodegenerative process in multiple sclerosis – neuroprotective effect of beta-interferon preparations today and neurotrophic factors tomorrow. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issue "Multiple sclerosis"*. 2003;(2):83-90 (in Russian).
- Алексеева Т.А., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;(11):15-20.
Alekseeva T.A., Boyko A.N., Gusev E.I. Spectrum of neuropsychological changes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2000;(11):15-20 (in Russian).
- Сиверцева С.А., Лащ Н.Ю., Зотова А.В. и др. Роль цереброваскулярных заболеваний в прогрессировании рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5):53-7.
Sivertseva S.A., Lasch N.Yu., Zotova A.V. et al. The role of cerebrovascular diseases in the progression of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2024;124(5):53-7 (in Russian).
- Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Когнитивные и эмоционально-личностные изменения при рассеянном склерозе. Руководство для врачей: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004.
Alekseeva T.G., Boyko A.N., Batysheva T.T. et al. Cognitive and emotional-personal changes in multiple sclerosis. A guide for doctors: Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Moscow: Miklos, 2004 (in Russian).
- Vukusi S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Revue Neurologique [Internet]*. 2006 [cited 2022 Mar 27];162:299-309. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585885/>

7. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R et al. Evidence of adaptive functional changes in the cerebral cortex with multiple sclerosis axonal injury. *Brain* 2000;123:2314-20.
8. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM et al. Cerebral atrophy and disability progression in patients with multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Feb 28];85(10):1109-15. Available in: <https://jnnp.bmj.com/content/85/10/1109>
9. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol [Internet]* 2009 Sep [cited 2022 Feb 28];66(9):1144-50. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752305/>
10. Beatty WW et al. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cogn* 1989;(11):73-86.
11. Beatty WW, Wibanks SL et al. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patients of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;318(1):56-62.
12. Rao SM, Glatt S et al. Chronic progressive multiple sclerosis relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985;42:678-82.
13. Vicens A, Iriarte J, de-Castro-P et al. Cognitive functions in multiple sclerosis. *Neurologia* 1992;(7):171-5.
14. Duan Y, Liu Y, Liang P et al. Comparison of gray matter atrophy among patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol [Internet]* 2012 Feb [cited 2022 Mar 29];81(2). Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21316170/>
15. Geurts JJ, Barkhof F. Pathology of gray matter in multiple sclerosis. *Lancet Neurol [Internet]* 2008 Sep [cited 2022 Mar 29];7(9):841-51. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703006/>
16. Shu N, Duan Y, Xia M et al. Interrupted topological organization of structural and functional brain connectomes in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet] 2016 Jul 12 [cited 2022 Mar 29];6(1):1-11. Available in: <https://www.nature.com/articles/srep29383>
17. Anne G. Osborn, Gary L. Hedlund KLS. Osborn's Brain imaging, pathology, and anatomy, Second edition (2018, Elsevier). *Physical review B*. 2018;123-54.
18. Puppo C. Introduction Cerebrovascular reactivity. Hospital de Clínicas Uruguay [Internet] 2016 [cited 2022 Mar 29]; Available in: <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2016/08/PCR-Puppo-autorregulaci%C3%B3n-cerebral-REV.pdf>
19. Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ et al. Regional magnetic resonance injury burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol [Internet]* 2001 [cited 2022 Mar 29];58(1):115-21. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176944/>
20. Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with disruption of the frontal and parietal pathways. *Mult Scler [Internet]* 2009 [cited 2022 Mar 29];15(3):337-44. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18987107/>
21. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002. Спецвыпуск «Рассеянный склероз»:20-6.
22. Alekseeva T.G., Enikolopova E.V., Sadalskaya E.V. et al. An integrated approach to the assessment of cognitive and emotional-personal spheres in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2002. Special issue "Multiple sclerosis":20-6 (in Russian).
23. Corvette M, Kincade JM, Ollinger JM et al. Voluntary guidance is dissociated from target detection in the human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci [Internet]* 2000 Mar [cited 2022 Mar 29];3(3):292-7. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10700263/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курюшина Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: ovkurushina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Рохас Рубиэлла Сарай – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ Во ВолГМУ

Поступила в редакцию: 19.08.2024

Поступила после рецензирования: 26.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kurushina – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: ovkurushina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Rubiella Sarai Rohas – Graduate Student, Volgograd State Medical University

Received: 19.08.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Оригинальная статья

Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом

О.Л. Москаленко¹, Р.А. Яскевич^{1,2}, Е.Л. Давыдов^{✉2}

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
✉ devgenii@bk.ru

Аннотация

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца, являющаяся серьезнейшей проблемой современной кардиологии и медицины в целом. В настоящее время показатели смертности от ишемической болезни сердца снижаются благодаря достижениям в области диагностики, лечения и контроля факторов риска. Хронические заболевания оказывают важное и неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ), и хорошо известно, что его улучшение является конечной и важной целью современной медицины.

Цель. Изучение показателей качества жизни и факторов, влияющих на его снижение у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца (ХИБС) при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. Обследованы 115 мужчин с ХИБС, из которых 67 имели МС. МС диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. КЖ и степень его снижения определяли с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982) в адаптации Т.А. Айвазян и соавт. (1989).

Результаты. Среди обследуемых мужчин с ХИБС, имеющих МС, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 70% обследованных. Снижение КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, чаще отмечалось у лиц с пятикомпонентным сочетанием МС. Самыми частыми кластерами МС среди мужчин с различными уровнями снижения КЖ были трех- и четырехкомпонентные сочетания, включающие абдоминальное ожирение, артериальную гипертонию и дислипидемические нарушения.

Заключение. Установлено, что у мужчин с ХИБС снижение показателей КЖ в значительной степени было обусловлено наличием МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая ишемическая болезнь сердца, качество жизни.

Для цитирования: Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 107–114. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00468

Original Article

Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease with comorbid association with metabolic syndrome

Olga L. Moskalenko¹, Roman A. Yaskevich^{1,2}, Evgeny L. Davydov^{✉2}

¹ Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russia;

² Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
✉ devgenii@bk.ru

Annotation

The leading position in the structure of causes of death from cardiovascular diseases is occupied by coronary heart disease, which is the most serious problem of modern cardiology and medicine in general. Mortality rates from coronary heart disease are now on the decline, thanks to advances in diagnosis, treatment, and risk factor management. Chronic diseases have an important and adverse effect on the quality of life, and it is well known that its improvement is the ultimate and important goal of modern medicine.

Aim. The study of quality of life indicators and factors influencing its decline in men with chronic coronary heart disease, with comorbid association with metabolic syndrome.

Materials and methods. 115 men with chronic ischemic heart disease were examined, of which 67 had metabolic syndrome. Metabolic syndrome was diagnosed based on the criteria of clinical recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology in 2009. The quality of life and the degree of its decline were determined using the methodology developed by A.G. Gladkov et al. (1982) adapted by T.A. Ayvazyan et al. (1989).

Results. Among the surveyed men with chronic coronary heart disease and metabolic syndrome, quality of life indicators of varying degrees of decline were found in more than 70% of the surveyed. A decrease in quality of life in men with chronic coronary heart disease with metabolic syndrome was more often observed in individuals with a five-component combination of metabolic syndrome. The most frequent metabolic syn-

drome clusters among men with different levels of quality of life decline were three- and four-component combinations, including abdominal obesity, arterial hypertension and dyslipidemia disorders.

Conclusion. It was found that in men with chronic coronary heart disease, the decrease in quality of life was largely due to the presence of the metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, chronic ischemic heart disease, quality of life.

For citation: Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Davydov E.L. Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease with comorbid association with metabolic syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 107–114 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00468

Введение

Среди неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят наибольший вклад в глобальное бремя болезней и признаны ведущей причиной смертности во всем мире [1].

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся серьезнейшей проблемой современной кардиологии и медицины в целом [2, 3]. В большинстве стран ИБС считается одной из важных причин глобальной заболеваемости и смертности, а также серьезным экономическим бременем [1]. Сегодня показатели смертности от ИБС снижаются благодаря достижениям в области диагностики, лечения и контроля факторов риска [4], однако бремя заболевания остается высоким [1]. У пациентов с ИБС наблюдаются значительные физические и психические проблемы, ухудшение показателей качества жизни (КЖ), связанных со здоровьем [5–7].

Нет сомнений в том, что хронические заболевания оказывают важное и неблагоприятное влияние на КЖ, хорошо известно, что его улучшение – конечная и важная цель современной медицины [7–14]. КЖ – предиктор общего самочувствия, что является важным результатом при лечении любого хронического заболевания [15–19]. Но, несмотря на очевидную важность роли КЖ в здравоохранении и медицине, продолжаются концептуальные и методологические дебаты о значении КЖ и о том, как его следует измерять [18].

Снижение показателей КЖ у больных ИБС может быть обусловлено течением основной сердечно-сосудистой и коморбидной патологии [16, 20]. Известно, что показатели КЖ у больных ИБС связаны с профилем коронарного риска и долгосрочным сердечно-сосудистым прогнозом [21]. Имеются данные, что КЖ у пациентов с ИБС было связано с немодифицируемыми демографическими факторами риска, такими как пол, возраст и уровень образования [22]. В соответствии с предыдущими исследованиями пациенты с ИБС и неблагоприятными метаболическими факторами риска – сахарным диабетом, ожирением и центральным ожирением – имели низкие показатели КЖ [23]. Немаловажен и уровень социальной, психической и физической активности [24, 25].

Метаболический синдром (МС) широко распространен, его частота ежегодно растет в развивающихся и в развитых странах [26–28]. Установлено, что МС имеет многофакторную этиологию, при которой важны факторы психосоциальные, генетические и окружающей среды [29, 30]. Также имеются данные, что кроме меди-

цинских последствий МС может оказывать неблагоприятное влияние и на КЖ пациента, связанное со здоровьем [31–36]. В большинстве исследований показано, что МС связан с более низкими показателями КЖ [37–39]. Однако в ряде исследований ассоциации между КЖ и МС не были установлены [40–42].

Цель исследования – изучение показателей КЖ и факторов, влияющих на его снижение у мужчин, имеющих хроническую ИБС (ХИБС) при коморбидной ассоциации с МС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 115 мужчин с ХИБС, находящиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярск. В основную группу вошли мужчины с МС – 67 человек (средний возраст – 63 [58; 69] года). Группа сравнения – мужчины без МС, 48 человек (средний возраст – 65 [59; 74] лет). Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($p=0,276$).

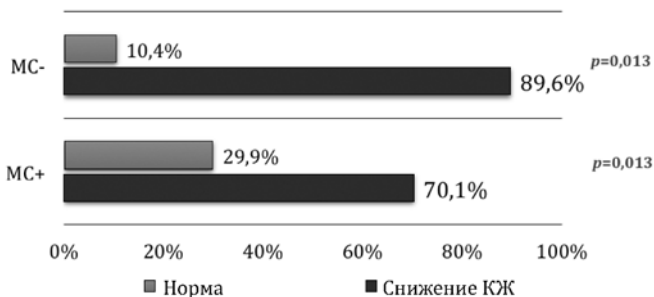
Исследование проводили с учетом этических принципов, применяемых в медицинских исследованиях с участием человека в качестве их субъекта, согласно требованиям WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Диагноз ХИБС устанавливали на основе критериев клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (2020) при наличии соответствующих жалоб и анамнестических данных, результатов велоэргометрической пробы или тредмил-теста [2].

МС диагностировался на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [41]. Основанием для установления у пациента диагноза МС было наличие основного признака – центрального (абдоминального) ожирения (АО) и не менее двух дополнительных критериев: артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии натощак или нарушения толерантности к углеводам, снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышения уровня триглицеридов.

Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982) и адаптированной для исследования аспектов общего благополучия у больных с гипертонической болезнью Т.А. Айвазян и соавт. (1989) [42]. По-

Рис. 1. Показатели КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, и без него.
Примечание: МС+ – лица, имеющие МС; МС- – лица, не имеющие МС.
Fig. 1. Quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having and not having metabolic syndrome.
Note: MS+ – individuals with metabolic syndrome; MS- – individuals with no metabolic syndrome.



лученный респондентами по всем разделам опросника суммарный показатель КЖ в баллах позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных его показателей – о главных причинах изменения КЖ. За нормативные показатели КЖ принимали значения, равные 0 или превышающие его. Показатели от -2 до -4 баллов расценивали как снижение КЖ в легкой степени, от -5 до -7 – умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели ≥ -8 баллов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 26. Сравнительный анализ частот категориальных признаков проводили с применением критерия χ^2 (Chi-square). Представленные медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q₁; Q₃] количественные признаки анализировали с использованием U-теста Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при значениях $p < 0,05$.

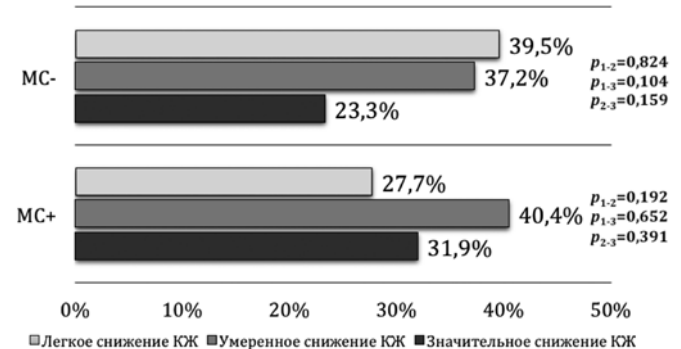
Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что среди мужчин с ХИБС, имеющих МС, медиана суммарного показателя КЖ составила -5 [-7; 0] балла, среди лиц без МС – -5,0 [-7; -3] балла ($U=1417,5$; $Z=1,1$; $p=0,281$) соответственно.

Показатели КЖ различной степени снижения встречались статистически значимо чаще как у лиц с диагностированным МС – 70,1%, так и у обследованных мужчин без МС – 89,6% соответственно (рис. 1).

При анализе ассоциации различных уровней КЖ среди мужчин с диагностированным МС выявлено, что значительное снижение КЖ отмечалось у 31,9% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 40,4% и легкое снижение КЖ – у 27,7% лиц (рис. 2). При этом среди мужчин с МС умеренное снижение КЖ встречалось чаще в сравнении со значительно и легким сниженным КЖ: 40,4% vs 31,9% ($\chi^2=0,7$, $df=1$, $p=0,391$) и 40,4% vs 27,7% ($\chi^2=1,7$, $df=1$, $p=0,192$). Выявленные различия не имели статистической значимости.

Рис. 2. Ассоциация различных уровней КЖ с МС у мужчин с ХИБС.
Fig. 2. Association of various life quality levels with metabolic syndrome in males with chronic coronary artery disease.



Среди мужчин с ХИБС, не имеющих МС, значительное снижение КЖ отмечалось у 23,3% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 37,2% и легкое снижение КЖ у 39,5% лиц. Среди мужчин с ХИБС, не имеющих МС, чаще встречалось легкое снижение КЖ, однако эти различия не имели статистической значимости: 39,5% vs 37,2% ($\chi^2=0,05$, $df=1$; $p=0,824$) и 39,5% vs 23,3% ($\chi^2=2,65$, $df=1$; $p=0,104$).

Следует отметить, что среди мужчин с ХИБС, имеющих МС, число лиц с умеренным и выраженным снижением КЖ было выше в сравнении с лицами без МС: 40,4% vs 37,2% ($\chi^2=0,01$, $df=1$; $p=0,754$) и 31,9% vs 23,3% ($\chi^2=0,84$, $df=1$; $p=0,359$) соответственно.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что среди обследуемых с ХИБС, имеющих МС, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 70% обследованных, среди которых в 40,4% случаях выявлено умеренное снижение КЖ.

Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований. Р.Р. Saboya и соавт. (2016), обобщая результаты 30 исследований, в которых приняли участие 62 063 пациента, пришли к заключению, что в большинстве случаев МС в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ [19]. В исследовании Л.Е. Смирновой и соавт. (2022) выявлено более выраженное снижение показателей КЖ у пациентов с МС по шкале SF-36 преимущественно за счет физического и психического компонентов здоровья, что может свидетельствовать об уменьшении адаптационного потенциала у этой категории пациентов [35]. В ходе проспективного когортного исследования, проведенного на Тайване Y.H. Lin и соавт. (2021), было установлено, что по сравнению с лицами, у которых не было МС, у пациентов с МС отмечалось значительное снижение КЖ по шкалам психического здоровья и жизненной активности психологического компонента здоровья опросника SF-36 [40]. В свою очередь, Ю.А. Фоминых и соавт. (2019) отметила снижение показателей КЖ у лиц, имеющих

Рис. 3. Показатели КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих различные сочетания компонентов МС.
 Fig. 3. Quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having various combinations of metabolic syndrome components.

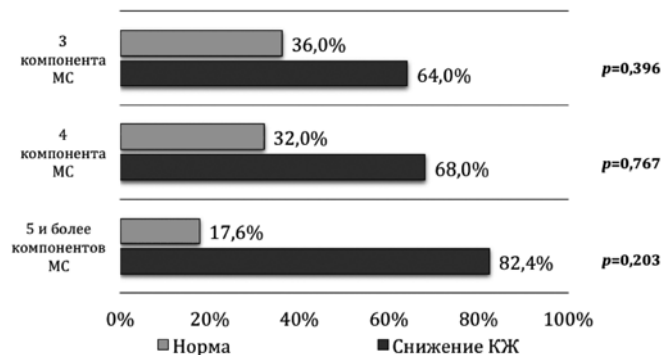


Рис. 4. Ассоциация уровней КЖ с различными сочетаниями компонентов МС у мужчин с ХИБС.
 Fig. 4. Association of various life quality levels with various combinations of metabolic syndrome components in males with chronic coronary artery disease.

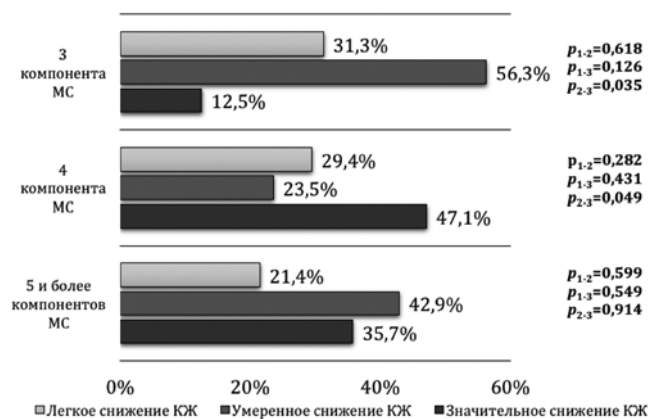
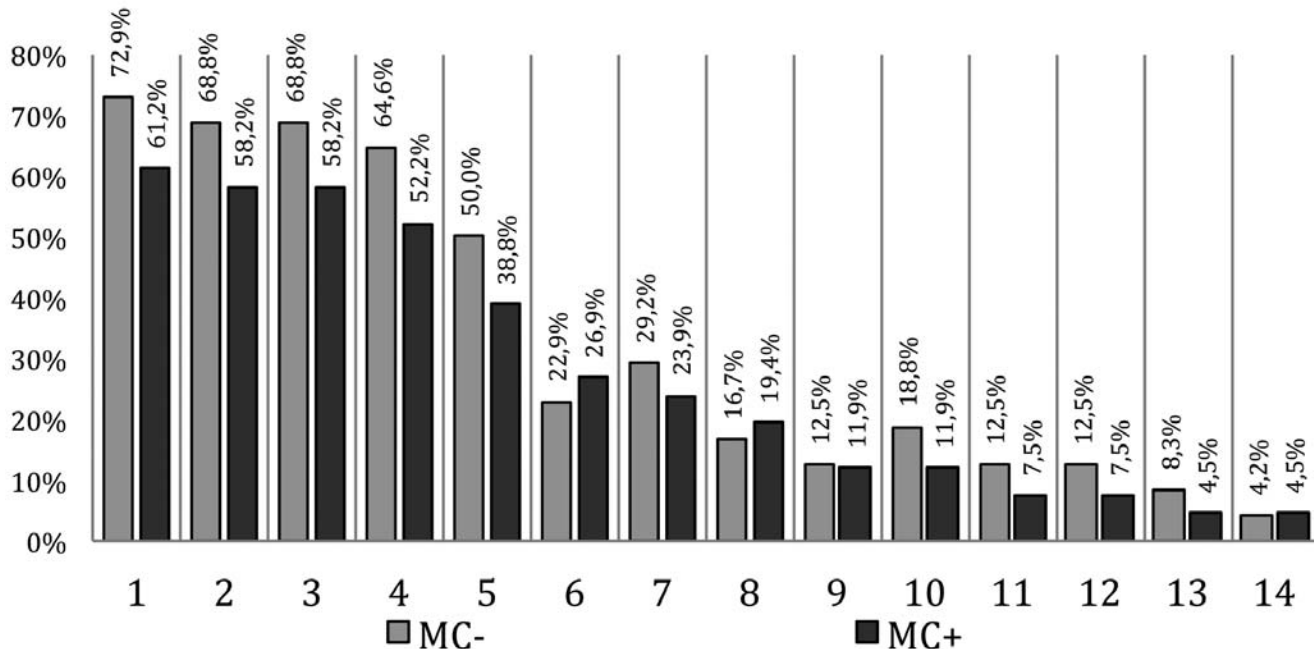


Рис. 5. Факторы, влияющие на показатели КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС и без него.

Примечание: 1 – снижение активности в повседневной жизни; 2 – необходимость лечиться; 3 – ограничения в питании; 4 – ограничение себя в чем-либо; 5 – ограничения в занятиях физкультурой и спортом; 6 – изменения в половой жизни; 7 – ограничение в проведении досуга; 8 – ограничение общения с близкими; 9 – ограничение в трудовой деятельности; 10 – уменьшение дохода; 11 – изменение во взаимоотношениях с сослуживцами; 12 – понижение в должности; 13 – изменение во взаимоотношениях с родственниками; 14 – отказ от курения.

Fig. 5. Factors affecting the quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having and not having metabolic syndrome.
 Note: 1 – decreased activity of daily life; 2 – need for treatment; 3 – dietary restrictions; 4 – self-restraint to physical exercise and sports; 6 – changes in sexual activity; 7 – constraints to recreation and leisure; 8 – limited communication with loved ones; 9 – limitations in employment; 10 – income decline; 11 – changes in communication with colleagues; 12 – demotion; 13 – changes in communication with relatives; 14 – smoking cessation.

p₁=0,330 p₂=0,318 p₃=0,317 p₄=0,486 p₅=0,317 p₆=0,317 p₇=0,606 p₈=0,123 p₉=0,449 p₁₀=0,732 p₁₁=0,669 p₁₂=0,669 p₁₃=0,593 p₁₄=0,527



МС, только за счет физического компонента здоровья при нормальных показателях психологического компонента КЖ [36]. В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что независимо от наличия МС среди обследуемых мужчин и женщин с АГ, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом

среди мужчин и женщин с АГ, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше [37, 42].

Следующим этапом настоящего исследования было изучение частоты различных сочетаний компонентов МС у мужчин с нормальными показателями КЖ и различной степенью его снижения (рис. 3).

Установлено, что у мужчин с ХИБС, имеющих МС, наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с пятикомпонентным кластером МС – 82,4% в сравнении с трех- – 64,0% ($\chi^2=0,2$, $df=1$; $p=0,658$) и четырехкомпонентным – 68,0% ($\chi^2=0,43$, $df=1$; $p=0,510$) кластерами соответственно. Однако у мужчин с АГ, имеющих МС в упомянутом выше исследовании [42], наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с четырехкомпонентным кластером МС.

На следующем этапе исследования было проанализировано влияние различных кластеров МС на степень снижения КЖ у мужчин с ХИБС (рис. 4). Установлено, что среди обследованных чаще отмечалось умеренное снижение КЖ: при трехкомпонентном – 56,3% и пятикомпонентном – 42,9% сочетаниях. У лиц с четырехкомпонентным кластером МС чаще отмечалось значительное снижение КЖ – 47,1%. При этом у лиц с трех- и пятикомпонентным сочетаниями эти различия имели статистическую значимость.

Также было установлено, что самыми частыми кластерами МС среди мужчин с ХИБС с различными уровнями снижения КЖ были следующие сочетания компонентов МС: при легком снижении КЖ сочетание АО, АГ и гиперхолестеринемии ЛПНП – 23,1%; при умеренном снижении КЖ сочетание АО, АГ и гиперхолестеринемии ЛПНП – 36,8%; при выраженном снижении КЖ сочетание АО, АГ, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии ЛПНП – 26,7% соответственно.

Далее был проведен анализ причин, влияющих на снижение КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, который позволил выявить следующие особенности (рис. 5). В большинстве случаев снижение КЖ мужчины с ХИБС как с МС, так и без него связывали со снижением активности в повседневной жизни – 61,2% vs 72,9% ($\chi^2=0,95$, $df=1$; $p=0,330$), с необходимостью лечиться – 58,2% vs

68,8% ($\chi^2=1,0$, $df=1$; $p=0,318$), с ограничениями в питании – 58,2% vs 68,8% ($\chi^2=1,0$, $df=1$; $p=0,317$) и с ограничением себя в чем-либо – 52,2% vs 64,6% ($\chi^2=0,48$, $df=1$; $p=0,486$).

Следует отметить, что аналогичные частые причины снижения КЖ были характерны и для мужчин с АГ в проведенном нами ранее исследовании [23].

Таким образом, полученные при исследовании данные об ассоциации МС и его компонентов с показателями КЖ у мужчин с ХИБС имеют важное значение при планировании профилактических мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения, снижение риска возникновения осложнений МС и улучшению его прогноза.

Выводы

Установлено, что среди обследуемых мужчин с ХИБС, имеющих МС, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 70% обследованных. Снижение КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, чаще отмечалось у лиц с пятикомпонентным сочетанием МС. Самыми частыми кластерами МС среди мужчин с различными уровнями снижения КЖ были трех- и четырехкомпонентные сочетания, включающие АО, АГ и дислипидемические нарушения. Чаще на снижение показателей КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, влияли такие причины, как уменьшение активности в повседневной жизни, необходимость лечиться, ограничение в питании и ограничение себя в чем-либо.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Information about sponsorship. The study had no sponsorship.

Литература / References

- Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 2019;28(10):2641-50. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV et al. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa. *Klinicheskie rekomendatsii* 2020 [Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
- Yao F, Bo Y, Zhao L et al. Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017. *Nutrients* 2021;13:1-10. DOI:10.3390/nu13124475
- Safiri S, Karamzad N, Singh K et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(2):420-31. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab213
- Cauter JV, Bacquer D, Clays E et al. Return to work and associations with psychosocial well-being and health-related quality of life in coronary heart disease patients: Results from EUROASPIRE IV. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(13):1386-95. DOI: 10.1177/2047487319843079
- Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR et al. Metabolic syndrome and quality of life: A systematic review. *Rev Lat Am Enferm* 2016;24:e2848.
- Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. и др. Влияние социально-экономических факторов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(3):103-20.
Kozlov E.V., Derevyannykh E.V., Balashova N.A. et al. Vliyanie sotsial'no-ekonomicheskikh faktorov na kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh v usloviyakh komorbidnosti [Influence of socio-economic factors on the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in conditions of comorbidity]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(3):103-20.

8. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Оценка качества жизни у больных с артериальной гипертензией на Крайнем Севере и в Сибири. *Russian Journal of Education and Psychology* 2021;12(3-2):105-12. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-3-2-105-12
Moskalenko OL, Yaskevich RA. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s arterial'noy gipertoniei na Kraynem Severe i v Sibiri [Assessment of the quality of life in patients with arterial hypertension in the Far North and Siberia]. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(3-2):105-112. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-3-2-105-12
9. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(1-2):178-84. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-178-84
Moskalenko OL, Yaskevich RA. Otsenka kachestva zhizni u patsientov s arterial'noy gipertoniei [Assessment of the quality of life in patients with arterial hypertension (literature review)]. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(1-2):178-84. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-178-84
10. Филимонова Л.А., Борисенко Н.А., Алексеев И.А. и др. Мониторинг качества жизни у пациентов артериальной гипертензии старших возрастных групп. Современные проблемы науки и образования. 2017;(1):2.
Filimonova LA, Borisenko NA, Alekseev IA et al. Monitoring kachestva zhizni u patsientov arterial'noy gipertonii starshikh vozrastnykh grupp [Monitoring the quality of life in patients with arterial hypertension in older age groups]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017;(1):2.
11. Яскевич Р.А., Кочергина К.Н. и др. Влияние выраженности тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных артериальной гипертензией. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5-2):146-51. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-146-51
Yaskevich R.A., Kochergina K.N. et al. Vliyanie vyra-zhennosti trevozhno-depressivnykh rasstroystv na kachestvo zhizni bol'nykh arterial'noy gipertoniei [Influence of the severity of anxiety and depressive disorders on the quality of life of patients with arterial hypertension]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5-2):146-51.
12. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
13. Алексеев И.А., Харьков Е.И., Иванов А.Г. и др. Особенности показателей качества жизни до и после проведения школы по артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста. *В мире научных открытий*. 2018;10(4):204-22.
Alekseev IA, Khar'kov EI, Ivanov AG et al. Osobennosti pokazateley kachestva zhizni do i posle provedeniya shkoly po arterial'noy gipertonii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Peculiarities of indicators of quality of life before and after the school on arterial hypertension in elderly and senile patients]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [In the world of scientific discoveries]. 2018;10(4):204-22.
14. Градская А.И. Влияние ишемической болезни сердца и коморбидной патологии на качество жизни больных пожилого возраста. *Медицинская сестра*. 2022;24(7):20-2. DOI: 10.29296/25879979-2022-07-04
Gradskaya AI. Vliyanie ishemicheskoy bolezni serdtsa i komorbidnoy patologii na kachestvo zhizni bol'nykh pozhilogo vozrasta [Influence of coronary heart disease and comorbid pathology on the quality of life of elderly patients]. *Meditinskaya sestra* [Medical sister]. 2022;24(7):20-2. DOI: 10.29296/25879979-2022-07-04
15. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Rus J Education and Psychology*. 2022;13(1-2):136-43. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-1-2-136-143
Moskalenko OL, Yaskevich RA. Faktory, vliyayushchie na kachestvo zhizni u bol'nykh s arterial'noy gipertoniei (obzor literatury) [Factors affecting the quality of life in patients with arterial hypertension (literature review)]. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(1-2):136-43. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-1-2-136-143
16. Liang X, Zhang P, Luo S et al. The association of quality of life and personality characteristics with adolescent metabolic syndrome: a cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19(1):160. DOI: 10.1186/s12955-021-01797-7
17. Wang HH, Lee DK, Liu M et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23(3):189-230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
18. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д. и др. Влияние аффективных расстройств на самооценку качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):68-75. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-68-75
Lebedeva EV, Schastnyy ED, Nonka TG et al. Vliyanie affektivnykh rasstroystv na samoostenku kachestva zhizni u bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezni'y serdtsa [Influence of affective disorders on self-assessment of the quality of life in patients with chronic ischemic heart disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2022;21(1):68-75. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-68-75
19. de Siqueira Valadares LT, de Souza LSB, Salgado Júnior VA et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2022;22(1):327. DOI: 10.1186/s12889-022-12753-5
20. Le J, Dorstyn DS, Mpofu E et al. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the International Classification of Functioning Disability and Health. *Qual. Life Res* 2018;27:2491-503. DOI: 10.1007/s11136-018-1885-5
21. Pai HC, Hu YF, Chao SY, Chen HM. Study on the Correlation between Continuity of Care and Quality of Life for Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23):9125. DOI: 10.3390/ijerph17239125
22. Conde-Pipó J, Bouzas C, Mariscal-Areas M, Tur JA. Association between Functional Fitness and Health-Related Quality of Life in the Balearic Islands' Old Adults with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2022;14(9):1798. DOI: 10.3390/nu14091798
23. Lin YH, Chang HT, Tseng YH et al. Changes in metabolic syndrome affect the health-related quality of life of community-dwelling adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):20267. DOI: 10.1038/s41598-021-99767-y
24. Barham A, Ibraheem R, Zyoud SH. Cardiac self-efficacy and quality of life in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):290. DOI: 10.1186/s12872-019-01281-7
25. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
26. Haaf P, Ritter M, Grize L et al. Quality of life as predictor for the development of cardiac ischemia in high-risk asymptomatic diabetic patients. *J Nucl Cardiol* 2017;24:772-82. DOI: 10.1007/s12350-016-0759

27. Богданова О.Г., Мыльникова И.В. Метаболический синдром: ситуация в мире, клинико-диагностические критерии и факторы риска (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020;99(10):1165-9. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1165-1169
Bogdanova OG, Myl'nikova IV. Metabolicheskiy sindrom: situatsiya v mire, kliniko-diagnosticheskie kriterii i faktory riska (obzor literatury) [Metabolic syndrome: the situation in the world, clinical diagnostic criteria and risk factors (literature review)]. *Gigiya i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2020;99(10):1165-9. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1165-1169
28. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Health-related quality of life and risk of composite coronary heart disease and cerebrovascular events in the Moli-sani study cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:287-97. DOI: 10.1177/2047487317748452
29. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. и др. Метаболический синдром: оценка качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2021;13(6):11-28. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28
Moskalenko OL, Smirnova OV, Kasparov EV et al. Metabolicheskiy sindrom: otsenka kachestva zhizni, urovnya trevogi i depressii u patsientov [Metabolic syndrome: assessment of quality of life, levels of anxiety and depression in patients]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11-28. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28
30. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Структура психологических расстройств больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(4-2):340-8. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-4-2-340-348
Moskalenko OL, Smirnova OV, Kasparov EV, Kasparova IE. Struktura psikhologicheskikh rasstroystv bol'nykh s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [The structure of psychological disorders in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease]. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(4-2):340-8.
31. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Яскевич Н.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с метаболическим синдромом (обзор литературы). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(3-2):126-33. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-3-2-126-133
Moskalenko OL, Yaskevich RA, Yaskevich NA. Faktory, vliyayushchie na kachestvo zhizni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom (obzor literatury) [Factors affecting the quality of life in patients with metabolic syndrome (literature review)]. *Russian Journal of Education and Psychology* 2022;13(3-2):126-33. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-3-2-126-133
32. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Яскевич Н.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с различными фенотипами ожирения. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(4-2):143-51. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-4-2-143-151
Moskalenko OL, Yaskevich RA, Yaskevich NA. Faktory, vliyayushchie na kachestvo zhizni u bol'nykh s razlichnymi fenotipami ozhireniya. [Factors affecting the quality of life in patients with various obesity phenotypes (literature review)]. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(4-2):143-51. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-4-2-143-151
33. Смирнова Л.Е., Яковлева М.В., Мурашова Л.А. и др. Влияние метаболического синдрома на психологические особенности и качество жизни у больных артериальной гипертензией. *Человек и его здоровье*. 2022;25(3):24-31. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/03
Smirnova LE, Yakovleva MV, Murashova LA, Anikin VV. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na psikhologicheskie osobennosti i kachestvo zhizni u bol'nykh arterial'noy gipertenziiy [Influence of the metabolic syndrome on the psychological characteristics and quality of life in patients with arterial hypertension]. *Chelovek i ego zdorov'e* [Man and his health]. 2022;25(3):24-31. DOI:10.21626/vestnik/2022-3/03
34. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019;3(20):46-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-46-50
Fominykh YuA, Gorbacheva IA, Uspenskiy YuP et al. Psikhologicheskiy status i kachestvo zhizni patsientov s metabolicheskim sindromom [Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome]. *Meditsinskiy alfavit. Seriya «Prakticheskaya gastroenterologiya»* [Medical Alphabet. Series «Practical Gastroenterology»]. 2019;3(20):46-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-46-50
35. Adjei NK, Samkange-Zeeb F, Kebede M et al. Racial/ethnic differences in the prevalence and incidence of metabolic syndrome in high-income countries: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2020; 9:134. DOI: 10.1186/s13643-020-01400-y
36. Liu CC, Chang HT, Chiang SC et al. Sex differences in relationships between metabolic syndrome components and factors associated with health-related quality of life in middle-aged adults living in the community: a cross-sectional study in Taiwan. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):76. DOI: 10.1186/s12955-018-0910-2
37. Marcos-Delgado A, Hernández-Segura N, Fernández-Villa T et al. The Effect of Lifestyle Intervention on Health-Related Quality of Life in Adults with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):887. DOI: 10.3390/ijerph18030887
38. Mei YX, Wu H, Zhang HY et al. Health-related quality of life and its related factors in coronary heart disease patients: results from the Henan Rural Cohort study. *Sci Rep* 2021;11(1):5011. DOI: 10.1038/s41598-021-84554-6
39. Mohammad Al Qadire, Fatima AL Hosni, Laila Al-Daken et al. Quality of Life and Its Predictors among Patients with Selected Chronic Diseases. *Nursing Forum* 2023;2023:6657164 DOI: 10.1155/2023/6657164
40. Ambroselli D, Masciulli F, Romano E et al. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients* 2023;15:640. DOI: 10.3390/nu15030640
41. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Литвин А.Ю. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (2-й пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 6(S2);1-29.
Chazova I.E., Mychka V.B., Litvin A.Yu. et al. Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiyskie rekomendatsii (vtoroy peresmotr) [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009;6(S2);1-29.
42. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 1989;9:43-6.
Ayvazyan TA, Zaytsev VP. Issledovanie kachestva zhizni bol'nykh gipertionicheskoy boleznyu [Study of the quality of life of patients with hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989;9:43-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москаленко Ольга Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4268-6568; Scopus Author ID: 57221448825; Researcher ID: H-4076-2017

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. ORCID: 0000-0003-4033-3697; Scopus Author ID: 56335744200; Researcher ID: E-2876-2018

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО. ФГБОУ ВО «КГМУ В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Поступила в редакцию: 13.07.2024

Поступила после рецензирования: 23.07.2024

Принята к публикации: 01.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga L. Moskalenko – Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of Medical Problems of the North. E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4268-6568; Scopus Author ID: 57221448825; Researcher ID: H-4076-2017

Roman A. Yaskevich – D. Sci. (Med.), Research Institute of Medical Problems of the North. ORCID: 0000-0003-4033-3697; Scopus Author ID: 56335744200; Researcher ID: E-2876-2018

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Associate Professor, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Received: 13.07.2024

Revised: 23.07.2024

Accepted: 01.08.2024

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1, 2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен®» (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению. Артериальная гипертензия II-III степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4, мидозоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердечбиение.

Подобная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд в мин (p <0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердечбиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипин и лацидипин) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (N=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомах, изменениях самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p <0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P <0.01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникло в течение первых 6 месяцев, при этом различия между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169 ± 11/98 ± 7 до 140 ± 15/84 ± 9 мм Hg (P <0.01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Обзор

Самоконтроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

К.В. Овсянников^{✉1,2}, Е.А. Праскурничий¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

² ФГБУЗ «Клиническая больница №85», Москва, Россия

✉kvovsn@gmail.com

Аннотация

На протяжении десятилетий самоконтроль уровня глюкозы в крови считался краеугольным камнем адекватного управления диабетом. Структурированный самоконтроль приводит к улучшению уровня компенсации нарушений углеводного обмена, снижению риска гипогликемии и улучшению качества жизни больных СД. Технологии, удобство использования и точность глюкометров значительно усовершенствовались с момента их появления несколько десятилетий назад. Современные глюкометры имеют небольшие размеры и просты в использовании, они требуют небольших объемов капиллярной крови и предоставляют результаты измерений в течение нескольких секунд. Кроме того, глюкометры все чаще оснащаются такими функциями, как подключение к другим устройствам и/или цифровым дневникам и инструментам управления диабетом. Хотя точность измерений может быть близкой или равной качеству лабораторных биохимических анализаторов, некоторые глюкометры по-прежнему не соответствуют принятым на международном уровне стандартам точности, таким как стандарт Международной организации по стандартизации, ISO-15197. Многочисленные отчеты из ряда стран, таких как Россия, Китай, Индия и Бразилия, основанные на данных рутинной практики, свидетельствуют о том, что в дополнение к проблемам с точностью глюкометров необходимо преодолеть и другие препятствия для оптимизации использования систем мониторинга гликемии. Тем не менее адекватное использование данных самоконтроля уровня глюкозы в крови имеет большое значение для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: самоконтроль уровня глюкозы в крови, сахарный диабет 2-го типа, системы мониторинга уровня глюкозы в крови, точность, управление диабетом, глюкометры.

Для цитирования: Овсянников К.В., Праскурничий Е.А. Самоконтроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 116–124. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00469

Review

Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus

Konstantin V. Ovsyannikov^{✉1,2}, Evgeny A. Praskurnichiy¹

¹ Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;

² Clinical Hospital No85, Moscow, Russia

✉kvovsn@gmail.com

Abstract

Self-monitoring of blood glucose has been considered to be a cornerstone of adequate diabetes management for decades. The structured self-monitoring leads to better compensation of carbohydrate metabolism disorders, decreased risk of hypoglycemia, and quality of life improvement in patients with DM. The technologies, as well as the glucose meter convenience and accuracy have improved considerably since the moment these were introduced several decades ago. Modern glucose meters are small and easy to use; these require small amounts of capillary blood and provide measurement results within seconds. Furthermore, glucose meters are more and more often equipped with such features, as connectivity with other devices and/or electronic diaries and instruments for diabetes management. Despite the fact that the measurement accuracy can be close to or equal to the quality level ensured by laboratory biochemical analyzers, some glucose meters continue to fall short of the internationally accepted accuracy standards, such as ISO-15197, the standard of the International Organization for Standardization. Numerous reports from the number of countries, such as Russia, China, India, and Brazil, that are based on the routine practice data suggest that in addition to the problems with the glucose meter accuracy, there are other obstacles to overcome to optimize the use of blood glucose monitoring systems. Nevertheless, the adequate use of blood glucose self-monitoring data is very important for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: self-monitoring of blood glucose, type 2 diabetes mellitus, blood glucose monitoring systems, accuracy, diabetes management, glucose meters.

For citation: Ovsyannikov K.V., Praskurnichiy E.A. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 116–124 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00469

Более полумиллиарда взрослых и 1,2 млн детей и подростков во всем мире в настоящее время страдают сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) или СД 2-го типа (СД 2). В 2023 г. 6,7 млн человек умерли либо в ре-

зультате диабета, либо из-за осложнений диабета, связанных с преобладающим высоким уровнем глюкозы в крови, включая сердечно-сосудистые заболевания и хроническую болезнь почек [1].

Рис. 1. Пример дневника для структурированного профиля тестирования глюкозы.
Fig. 1. An example of the diary for the structured glucose testing profile.

		День 1			Дата _____			
		Перед завтраком	2 ч после завтрака	Перед обедом	2 ч после обеда	Перед ужином	2 ч после ужина	Перед сном
Время								
Объем еды S M L		–	S M L	–	S M L	–	S M L	–
Уровень физической активности		1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Уровень гликемии, ml/dL								
Уровни гликемии, ml/dL	Высокий	>300						
		261–300						
		221–260						
		181–220						
		141–180						
	Цель после еды: 111–140							
	Цель перед едой: 81–110							
	Низкий	51–80						
<50								

Самоконтроль уровня глюкозы в крови был определен несколько десятилетий назад как необходимое условие для оптимизации сахароснижающей терапии пациентов с диабетом [2], особенно для тех, кто находится на инсулинотерапии [3], или тех, кто использует пероральные сахароснижающие препараты, которые могут вызывать гипогликемию. Преимущества структурированного самоконтроля гликемии с точки зрения улучшения управления СД и качества жизни пациентов были показаны неоднократно [4, 5]. Однако существуют также исследования с противоречивыми данными, приводящими к противоположным выводам, которые не показали никакой пользы или выявили только краткосрочные преимущества (≤ 6 мес) структурированных измерений гликемии для людей с СД 2, не получающих инсулинотерапию [6–8]. И хотя последние исследования вызвали сомнения относительно эффективности структурированного самоконтроля, важно отметить, что в них значения гликемии не использовались для принятия решений о лечении, в то время как краткосрочная польза для пациентов с СД 2 была связана с приверженностью лечению. Чтобы получить оптимальную выгоду от структурированного самоконтроля, полученные значения гликемии должны активно использоваться пациентами с СД или их врачами для принятия терапевтических решений или коррекции терапии, таких как изменение пищевого поведения, образа жизни и/или сахароснижающей терапии [9].

Структурированный самоконтроль чрезвычайно важен, если, например, значения гликемии натощак или после приема пищи превышают клинически определенный целевой уровень глюкозы и необходимы последовательные шаги титрования дозы инсулина, основанные на текущих показаниях уровня гликемии. Кроме того, оптимальное время приема и доза пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипеп-

тидилпептидазы 4 или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, а также их эффект в отношении снижения уровня глюкозы, должны быть подтверждены и при необходимости скорректированы путем определения значений гликемии. Для сахароснижающих препаратов, которые могут вызывать гипогликемию в качестве побочного эффекта, таких как производные сульфонилмочевины, самоконтроль может использоваться для выявления таких гликемических эпизодов для их своевременного купирования и их дальнейшей профилактики. Структурированный самоконтроль необходим для принятия немедленных решений о тактике действий, в то время как использование гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в качестве оценки долгосрочного гликемического контроля и принятия стратегических решений бесполезно в этом отношении [8]. Схема измерения (частота и время измерения уровня глюкозы в крови) может быть адаптирована в зависимости от индивидуальных потребностей пациента [10] (табл. 1). Например, измеряя показатели гликемии до и после еды и до и после физических упражнений соответственно, пациенты с СД могут получить свою индивидуальную «биологическую обратную связь» (рис. 1).

В последние годы интерес и внимание производителей медицинского оборудования и академических кругов были в значительной степени направлены на непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), т.е. постоянное измерение глюкозы в интерстициальной жидкости подкожной [11]. Благодаря улучшенным аналитическим характеристикам последних поколений систем НМГ, самоконтроль уровня глюкозы в крови больше не является единственным надежным вариантом для мониторинга глюкозы. В настоящее время системы НМГ используются многими пациентами с СД 1, а также некоторыми больными с СД 2, по крайней мере, в некоторых странах [11]. Однако, хотя было показано, что ис-

Таблица 1. Структурированные профили тестирования глюкозы, используемые в терапии людей с СД 2 [10]
 Table 1. Structured glucose testing profiles used during treatment of individuals with type 2 diabetes mellitus [10]

День	Завтрак		Обед		Ужин		Ночное время	Описание
	Препрандиальный	Постпрандиальный	Препрандиальный	Постпрандиальный	Препрандиальный	Постпрандиальный		
<i>Ступенчатый профиль</i>								
Понедельник	X	X						Измерения уровня глюкозы в крови до и после приема пищи для 1 приема пищи в день или ночью (например, для характеристики наблюдаемых значений и закономерностей уровня глюкозы)
Вторник			X	X				
Среда					X	X		
Четверг							X	
Пятница	X							
Суббота								
Воскресенье								
<i>7-точечный профиль</i>								
Понедельник	X	X	X	X	X	X	X	Измерения уровня глюкозы в крови до и после приема пищи для 3 приемов пищи в день и перед сном, например, в течение 3 последовательных дней (например, для точной оценки профиля глюкозы)
Вторник	X	X	X	X	X	X	X	
Среда	X	X	X	X	X	X	X	
Четверг								
Пятница								
Суббота								
Воскресенье								
<i>Парное тестирование</i>								
Понедельник	X	X						Измерения уровня глюкозы в крови до и после приема пищи для одного и того же приема пищи (завтрак, обед или ужин) в течение 7 последовательных дней (например, для оценки колебаний уровня глюкозы после приема пищи или в течение ночи)
Вторник	X	X						
Среда	X	X						
Четверг	X	X						
Пятница	X	X						
Суббота	X	X						
Воскресенье	X	X						
<i>Модифицированный ступенчатый профиль</i>								
Понедельник	X		X		X		X	Измерения уровня глюкозы в крови до и после приема пищи за 1 прием пищи в течение 2 дней или за ночь
Вторник		X		X		X		
Среда								
Четверг								
Пятница								
Суббота								
Воскресенье								

пользование систем НМГ улучшает результаты терапии для пациентов с СД 1 [12, 13], были получены неоднозначные результаты по использованию систем непрерывного мониторинга глюкозы людьми с СД 2 [14, 15]. Следует иметь в виду, что глюкометры, как правило, более точны, чем системы НМГ [16], и что могут быть различия между концентрацией глюкозы в интерстициальной жидкости и концентрацией глюкозы в кровотоке из-за физиологических процессов [17]. Кроме того, экономическая эффективность использования НМГ у пациентов с СД 2 все еще остается открытым вопросом [15], и во многих странах стоимость систем НМГ является непомерно высокой.

Современные требования к глюкометрам

С тех пор как несколько десятилетий назад в повседневную практику были введены глюкометры [18], тех-

нология этих устройств заметно продвинулась вперед. Современные глюкометры небольшие и простые в использовании, требуют очень маленьких образцов капиллярной крови и предоставляют показания в течение нескольких секунд. Кроме того, их удобство использования и, что еще важнее, точность измерения глюкозы значительно улучшились. Последние поколения глюкометров в настоящее время обеспечивают качество измерения глюкозы, близкое к качеству лабораторных анализаторов. Такая высокая точность измерения, а также простота использования помогают избежать неправильных решений о лечении, таких как ошибки дозировки инсулина [19, 20]. Установление стандартов и методологических принципов для оценки точности измерений и оценки производительности пользователей для глюкометров значительно способствуют этому развитию [21, 22]. Глюкометры, представленные сегодня

на рынке, соответствуют требованиям к точности, указанным в таких стандартах; однако неоднократно было показано, что существенное число приборов не соответствует этим требованиям при оценке независимыми исследовательскими центрами [23]. В таком исследовании, проведенном D. Klonoff и соавт. [24], только 33% оцененных глюкометров соответствовали требованиям к точности стандарта Международной организации по стандартизации (ISO) 15197:2013, тогда как в исследовании Плуеса и соавт. [24] 77% оцененных глюкометров соответствовали этому стандарту. В связи с этим рекомендуется учитывать наличие исследований оценки точности конкретной модели глюкометра, а не только связанные с покупкой прямые финансовые затраты. При этом также важно убедиться, что исследования по оценке точности соответствуют стандартам, упомянутым выше, или аналогичной процедуре [21, 22, 25].

Необходимо упомянуть, что в повседневной практике на точность измерений глюкометром могут влиять экзогенные соединения, такие как ацетаминофен, аскорбиновая кислота или L-ДОФА, эндогенные факторы (например, повышенный уровень мочевой кислоты или триглицеридов, а также низкий или высокий гематокрит). Кроме того, факторы окружающей среды, такие как давление кислорода (в зависимости от высоты места измерения) или температура, также могут влиять на точность показаний [26]. Соответствующая информация о правильном использовании устройства должна быть предоставлена в инструкции. Довольно часто значимость таких факторов не учитывается лечащим врачом и впоследствии пациентами с СД [26]. Важно учитывать результаты исследований по влиянию интерферирующих факторов, которые проводят некоторые производители глюкометров. Так, например, глюкометры линейки Контур были протестированы на воздействие потенциально интерферирующих веществ, появляющихся в крови при лечении и присутствующих в крови естественным образом: аскорбиновая кислота, парацетамол, дофамин, ибупрофен, метилдопа, пралидоксим, салицилат, толазамид, толбутамид, билирубин, холестерин, креатинин, галактоза. Никакого интерферирующего эффекта не наблюдалось ни для одного вещества при самой высокой концентрации, либо токсической концентрации, либо трехкратной максимальной терапевтической концентрации [27].

Точность измерений уровня глюкозы различными глюкометрами можно визуализировать графически с помощью графиков, отображающих разницу между результатами измерений, полученными с помощью данной системы самоконтроля уровня глюкозы в крови, и результатами, полученными с помощью лабораторной системы (так называемый график разностей; рис. 2) или прямым сравнением (график сравнения; рис. 3). Такие графики позволяют быстро оценить аналитическую эффективность различных глюкометров. Кроме того, эти приборы можно оценить с точки зрения того, соответствуют ли они требованиям точности, установленным, например, в стандарте ISO 15197, и в какой сте-

Рис. 2. График разности, показывающий сравнение методов для двух глюкометров с более высоким (зеленые квадраты) и более низким (красные треугольники) уровнем точности. Оранжевые линии отражают требования к точности текущего стандарта ISO 15197:2015 [21], т.е. 95% измерений должны попадать в пределы до $\pm 0,8$ ммоль/л или $\pm 15\%$ от метода сравнения (для значений $< 5,6$ ммоль/л или $\geq 5,6$ ммоль/л).

Fig. 2. A difference plot reflecting comparison of methods for two glucose meters having higher (green squares) and lower (red triangles) accuracy. Orange lines demonstrate the accuracy requirements of the current standard ISO 15197:2015 [21], i.e. 95% of measurements must fall within the limits of up to ± 0.8 mmol/L or $\pm 15\%$ relative to the comparison method (for the values < 5.6 mmol/L or ≥ 5.6 mmol/L).

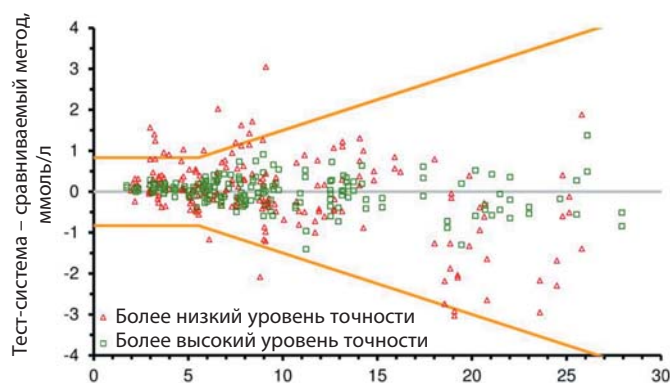
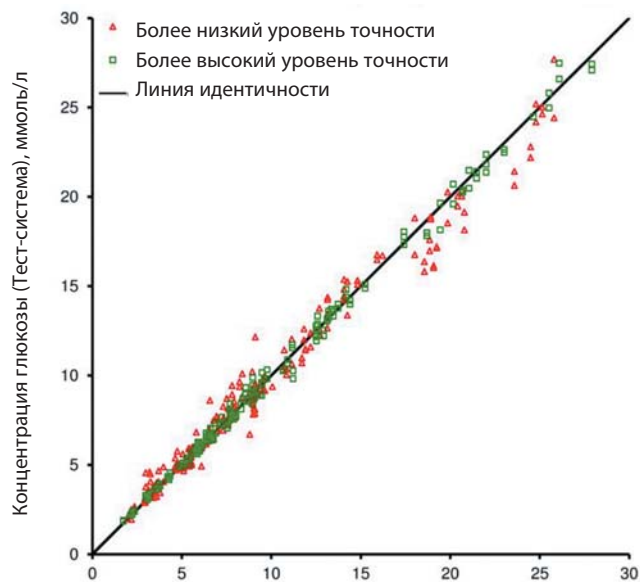


Рис. 3. График сравнения: диаграмма рассеяния показателей глюкометров с более высоким (зеленые квадраты) и более низким (красные треугольники) уровнем точности.

Fig. 3. An example of the Contour Diabetes application electronic diary.



пени, в различных диапазонах глюкозы [22]. Значения измерений, полученные с помощью точных глюкометров, находятся ближе к линии, указывающей на нулевую разницу (см. рис. 2) или ближе к линии тождества (см. рис. 3) соответственно. Однако графики разностей имеют определенные преимущества по сравнению с графиками рассеяния [28]; например, графики рассеяния показывают только корреляцию между двумя переменными, а не их различия. Значения, полученные с помощью различных глюкометров, могут быть близки

к линии идентичности и иметь высокий коэффициент корреляции ($r \sim 1$), но все равно иметь соответствующее систематическое различие (смещение), которое не распознается при таком графическом представлении (см. рис. 3). Напротив, эффективность глюкометров, особенно при низких концентрациях глюкозы, можно лучше оценить с помощью графика разности (см. рис. 2). Кроме того, можно оценить смещение между средними различиями в показаниях глюкометров и рассчитать интервал согласия, т.е. определенный интервал различий для результатов метода сравнения, в который попадают 95% измерений.

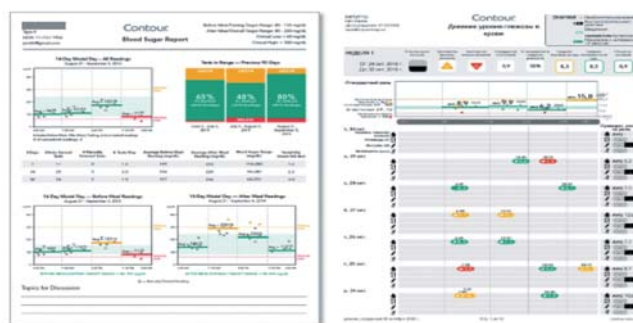
Так, например, глюкометры Контур ТС и Контур Плюс и глюкометр Контур Плюс Уан в ходе исследований продемонстрировали высокую точность, превосходящую минимальные требования стандарта ISO 15197:2013 [19, 48, 49]. Контур Плюс Уан показал 97,5% измерений, находящихся в пределах $\pm 0,8$ ммоль/л при уровне гликемии меньше 5,6 ммоль/л, при этом зафиксировано 95,6% измерений в пределах $\pm 0,6$ ммоль/л, что превосходит современные требования ISO [50]. При уровне гликемии более 5,6 ммоль/л в пределах $\pm 15\%$ зафиксировано 99,7%, одновременно было показано, что в пределах $\pm 10\%$ попало 96,7% измерений, что также существенно превосходит требования последнего пересмотра ISO 15197 к точности глюкометров

Роль самоконтроля в терапии СД

Оптимизация управления диабетом требует от пациентов с СД 2 понимания взаимосвязи между образом жизни, приемом пищи, терапевтическими вмешательствами и текущими значениями гликемии [3], учитываются все факторы, которые обычно включаются в обучение самостоятельному управлению диабетом. Пациенты лучше понимают закономерности и успешнее управляют заболеванием, помещая значения гликемии в такой контекст и корректируя свое лечение в соответствии со своими паттернами гликемии. Чтобы получить информацию для оптимизации терапии, пациенты должны не только быть адекватно обучены и регулярно совершенствовать свои навыки, но и постоянно проводить самоконтроль, и связанное со значениями гликемии управление диабетом должно проводиться часто, последовательно и структурированно [29]. Чтобы упростить анализ громоздких массивов получаемых данных гликемии, современные глюкометры обычно предлагают несколько вариантов загрузки и анализа. Некоторые из существующих глюкометров могут быть подключены проводным или беспроводным способом через Bluetooth к облаку, компьютеру или смартфону, а также к другим устройствам или инструментам для управления диабетом (например, приложениям для смартфонов). Такое подключение позволяет обмениваться данными, так что показатели гликемии, хранящиеся в данном глюкометре, можно загружать и/или обменивать между различными устройствами. Впоследствии данные можно анализировать с помощью специализированных программных инструментов или

Рис. 4. Пример цифрового дневника приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes).

Fig. 4. An example of the pattern analysis report generated by the Contour Diabetes application developed by the Ascensia Diabetes Care company.



цифровых мобильных приложений для здоровья. Результаты этого анализа можно использовать для принятия решений по управлению диабетом. Специализированное программное обеспечение или приложения могут, например, напоминать пользователям о запланированных измерениях гликемии или приеме лекарств, вести цифровой дневник, отмечать высокие или низкие значения уровня глюкозы в крови, поддерживать расчет доз болюсного инсулина или связывать значения гликемии с введенными дозами инсулина (табл. 2).

Напоминания о запланированных измерениях гликемии или приеме лекарств могут способствовать соблюдению режима лечения, что увеличивает пользу от самоконтроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2 и впоследствии противодействует существующей клинической инертности [2, 5, 30, 31]. Простой в использовании цифровой дневник (рис. 4) может помочь больным с СД 2 в обсуждении их терапии диабета с лечащими врачами. Например, определенные клинические события, которые не совпадают с повседневным образом жизни, или диетой, или даже болезнью, могут быть записаны таким образом, что позволит провести комплексную ретроспективную оценку. Для тех пациентов с СД 2, которые используют инсулин, наличие регистраторов дозы и времени инъекции, подключенной к умным инсулиновым ручкам, позволяет получить более полную картину их терапевтических решений в отношении значений гликемии, измеренных с помощью глюкометров, объединенных в единую экосистему. Кроме того, калькуляторы болюса, интегрированные в программное обеспечение/приложения, могут снизить неправильные расчеты болюса пользователем и, следовательно, риск гипогликемических событий [32].

Полученные данные по гликемии также можно графически проанализировать и представить в отчетах в виде паттерн-анализа.

В отчете с паттерн-анализом, сформированного из приложения Контур Диабитис, индивидуальные результаты гликемии нанесены на график вдоль оси X (времени) в течение 14-дневного периода, а средние результаты гликемии отображены горизонтальными уровнями различных цветов. Хотя этот анализ фикси-

Таблица 2. Возможности современных глюкометров, объединенных с устройствами хранения и анализа данных
Table 2. Capabilities of modern glucose meters integrated with the devices for data storage and analysis

Особенность	Описание
Синхронизация данных	Проводная и/или беспроводная передача данных (например, на смартфоны или приложения для управления диабетом)
	Может предоставить доступ к телемедицине/поддержке принятия решений медицинским работником и/или родителям/опекунам
	Может создавать дополнительные сведения и обеспечивать варианты использования посредством согласованного и безопасного обмена данными, через облако, использовать передовые алгоритмы и искусственный интеллект
	Предоставляет обзор (например, времени подачи инсулина и дозы введенного инсулина/активного инсулина) с помощью функции памяти подключенной интеллектуальной инсулиновой ручки
Цифровой дневник	Быстрый ввод конкретных событий или вспомогательной информации (например, физическая активность, такая как спорт или садоводство, или особые события, такие как день рождения или праздник)
	Графическое представление и анализ данных
	Отображение различных параметров и показателей
Калькулятор дозы инсулина	Расчет и указание фактически необходимого болюсного инсулина (с учетом соотношения углеводов и инсулина, активности и активного инсулина)
Оповещения/напоминания	Оповещения о низких/высоких значениях уровня глюкозы в крови, а также об отсутствии измерений уровня глюкозы в крови, введении инсулина или приеме лекарств

рует только закономерности, полученные из измерений глюкозы, и, таким образом, сильно зависит от частоты и времени измерений, он позволяет врачам и пациентам вносить более обоснованные терапевтические корректировки [33]. Кроме того, такие отчеты могут показывать другие параметры и показатели, такие как средняя концентрация глюкозы и стандартное отклонение (SD), процент измерений в целевом диапазоне, выше/ниже целевого диапазона, при этом хорошо идентифицируются закономерности и паттерны гликемии. Эти отчеты не только поддерживают пользователей с точки зрения оптимизации их собственных решений по терапии, но и помогают врачам в оценке успешности или неудачи терапии диабета, включая такие факторы, как приверженность и последующие возможные корректировки терапии. Таким образом, самоконтроль гликемии поддерживает более результативное сотрудничество между пациентом с СД и врачом и не должен рассматриваться как отдельная процедура, а скорее как часть структурированной петли обратной связи, направленной на значительное улучшение клинических результатов у больных СД [34]. Не менее важное значение имеет возможность загрузки данных гликемии в облако (такое, например, как Contour Cloud для глюкометра Контур Плюс Уан). Это не только поддерживает обмен данными и взаимодействие с врачом, появляется возможность более глубокого анализа этих показателей с использованием подходов, использующих передовые алгоритмы, а также в ближайшем будущем и алгоритмы искусственного интеллекта, который создаст дополнительные идеи, имеющие медицинскую ценность [35].

Проблемы и вызовы, связанные с самоконтролем гликемии

Соблюдение самоконтроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2, к сожалению, недостаточное, несмотря на усилия специалистов в области диабета и существенный прогресс в сфере технологий глюкометров. Так, одно исследование диабетического образования, самоконтроля и гликемического контроля у больных СД 2 показало, что самое низкое значение комплаентности было получено за тестирование уровня глюкозы в крови, а самое высокое – за прием лекарств, за которым следует соблюдение диеты [36]. Различные поперечные исследования показали, что менее 1/4 пациентов в этих исследованиях проводили самоконтроль уровня глюкозы в крови чаще одного раза в день, а существенная часть больных проводили измерения реже одного раза в неделю, при этом большинство (>70%) не придерживались рекомендаций относительно частоты и времени проведения самоконтроля уровня глюкозы в крови [37–39]. При детальном анализе причин низкого комплаенса больных в отношении самоконтроля уровня глюкозы в крови удалось установить, что они в себя включают [39]: высокую стоимость тест-полосок (37,9%); сложность проведения исследования (28,3%); нехватку времени на проведение тестирования (24,4%); считают ненужным проведение самоконтроля (15,9%); отсутствие знаний о том, как использовать данные самоконтроля для управления гликемией (6,6%). Низкий уровень реализации структурированного самоконтроля обусловлен не только социально-экономическими факторами, но и недостатком знаний у пациентов с СД 2. В одном из исследований, проведенных в Китае, было

показано, что эффективность и регулярность проведения самоконтроля может быть значительно улучшена за счет повышения знаний у пациентов с СД 2 посредством обучения и образования [40]. Кроме того, такой образовательный подход в сочетании с расширенными функциями глюкометров, которые были упомянуты выше, может предоставить платформу для взаимодействия между врачом и пациентом, позволяя проводить удаленные консультации и помогая больным с диабетом быстрее достигать своих гликемических целей [41].

Одной из возможных проблем, ухудшающих комплаенс для проведения самоконтроля пациентами, является то, что у врачей нет времени просматривать записи показаний гликемии на листах бумаги, подготовленные больными с СД. Если врач не проявляет достаточного интереса к записям, пациент отчасти демотивируется и часто вообще прекращает проводить измерения [42]. Дополнительными причинами низкой комплаентности в использовании глюкометров могут быть болезненность получения капли капиллярной крови для самоконтроля уровня глюкозы в крови (хотя ланцеты постоянно совершенствуются, и это больше не должно быть сдерживающим фактором). Хронический характер СД означает, что необходимо пожизненное тестирование уровня глюкозы в крови. Изначально каждый пациент с энтузиазмом относится к проверке уровня гликемии, однако со временем мотивация обычно падает, и, за редким исключением, больные СД начинают пропускать измерения или вообще прекращают тестирование. Следует отметить, что социальные сети распространяют фейковые новости, состоящие из всевозможных мифов и неправды о диабете [43], что, к сожалению, приводит к снижению приверженности пациентов к проведению самоконтроля гликемии. Например, обнаруживаются новости и сообщения о том, что высокий уровень глюкозы в крови является нормальной физиологической реакцией и что лечение не требуется. В некоторых сообщениях даже утверждается, что диабета не существует и что это заболевание является творением врачей и фармацевтической промышленности для зарабатывания денег. Существует также большое лобби против научно обоснованных и современных методов лечения. Практикующие «альтернативные» системы (например, аюрведа или гомеопатия) утверждают, что они могут «вылечить» или обратить вспять диабет, тогда как сахароснижающая терапия только маскирует «симптомы» диабета [44]. Пациентов с СД часто привлекает перспектива избавления от болезни, и тем самым такого рода ложные обещания и заявления приводят к ухудшению контроля над диабетом. Решение этих проблем заключается в повышении осведомленности о необходимости проведения самоконтроля гликемии, поскольку отрицательная динамика гликемического контроля при несоблюдении данных врачом рекомендаций с переходом на «альтернативные» методы терапии может послужить наглядной и яркой иллюстрацией неэффективности таких подходов.

Важное значение имеет то, насколько удобным является работа с глюкометром. Национальное многоцентровое исследование в Бразилии показало, что мотивация проведения самоконтроля существенно зависела от используемого устройства (учитывая время получения результатов, количество необходимой крови, используемую технологию), так же как и от характеристик пациентов (возраст, гликемический контроль) [45]. Еще одним вопросом, на который следует обратить внимание, является количество измерений гликемии, необходимых для улучшения гликемического контроля. Так, например, было показано, что использование ограниченной структурированной схемы самоконтроля (натошак, 3 раза в неделю) не улучшило контроль у пациентов с СД 2, не получающих инсулин, что предполагает, что для получения лучших результатов потребуется более интенсивный контроль уровня гликемии [46].

Многие из перечисленных проблем можно решить путем создания программ обучения пациентов с СД. Важность обучения была продемонстрирована в исследовании, в котором обучение самостоятельному подбору доз инсулина сочеталось со структурированным самоконтролем уровня глюкозы в крови. Такой подход продемонстрировал существенное улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2, находящихся на инсулинотерапии с недостижением целевых значений HbA_{1c} на момент включения в это исследование [47]. Такая стратегия может способствовать проведению более быстрой и своевременной коррекции инсулинотерапии в повседневной медицинской практике, отчасти компенсировать клиническую инертность со стороны врачей при интенсификации сахароснижающей терапии и, таким образом, улучшить гликемический контроль и отдаленные исходы заболевания.

Заключение

Самоконтроль гликемии определен как краеугольный камень терапии для пациентов с СД несколько десятилетий назад. Его польза, включая больных СД 2, находящихся на инсулинотерапии, неоспорима. У больных СД 2, не использующих инсулин, эффективность связана с активным использованием значений гликемии для принятия клинических решений или корректировки терапии. Глюкометры, используемые для самоконтроля, заметно изменились с течением времени. Они не только стали более точными, современные глюкометры предлагают несколько вариантов обмена данных и взаимодействия с мобильными телефонами и облачными хранилищами для более удобного и успешного управления гликемией и, таким образом, значительно улучшают отдаленные результаты лечения заболевания. Основными факторами, которые необходимо преодолеть, по-видимому, являются высокая стоимость глюкометров и расходных материалов, а также недостаточное образование пациентов с СД. Устранение этих препятствий приведет не только к улучшению результатов терапии для больных СД, но и

к более высокому качеству жизни. Помимо программ по частичному финансированию расходных материалов для глюкометров, сами производители часто проводят специальные акции по снижению стоимости тест-полосок, поступающих в розничные аптечные сети. Цифровые платформы, которые позволяют анализировать данные и безопасно ими обмениваться, а также способствуют образованию и мотивации больных СД, помогают оптимизировать рабочий процесс для врачей и даже являются источником базы данных для проведения исследований. Смартфоны в настоящее время являются наиболее распространенным средством связи во всем мире, а наличие глюкометров с беспроводной передачей данных, с последующим накоплением информации в облачных хранилищах позволяет анализировать результаты терапии и при необходимости ее изменять, в том числе и дистанционно. Ярким примером может слу-

жить глюкометр Контур Плюс Уан с высокой точностью измерений, превосходящей требования к точности действующего стандарта ISO, технологией «Второй шанс» – возможность в течение 60 с дополнительно нанести кровь на ту же тест-полоску в случае ее недозаполнения, с беспроводной интеграцией с мобильным приложением Контур Диабитис, а также с облачным хранилищем данных Контур Клауд. Такого рода разработки будут использоваться и в дальнейшем для создания программ поддержки принятия клинического решения, в том числе с помощью алгоритмов и искусственного интеллекта, и играть важную роль в достижении лучшего гликемического управления у больных СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10th edition, 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/> (Access date 06.09.2024)
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86. DOI: 10.1056/nejm199309303291401
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1). DOI: 10.2337/dc21-SINT.
- Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:183-9. DOI: 10.1177/1932296817719290
- Schnell O, Alawi H, Battelino T et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: recent studies. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:478-88. DOI: 10.1177/193229681300700225
- Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005060. DOI: 10.1002/14651858.CD005060.pub3
- Farmer AJ, Perera R, Ward A et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self-monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012;344:e486. DOI: 10.1136/bmj.e486
- O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-77. DOI: 10.1136/bmj.39534.571644.BE
- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7. DOI: 10.2337/dc10-1732
- Schnell O, Alawi H, Battelino T et al. Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:959-65. DOI: 10.1089/dia.2011.0028
- Freckmann G. Basics and use of continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes therapy. *J Lab Med* 2020;44:71-9. DOI: 10.1515/labmed-2019-0189
- Dicembrini I, Cosentino C, Monami M et al. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2021;58:401-10. DOI: 10.1007/s00592-020-01589-3
- Slattery D, Choudhary P. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:S55-61. DOI: 10.1089/dia.2017.0051
- Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N et al. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Cureus* 2019;11:e5634. DOI: 10.7759/cureus.5634
- Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinici E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2021;38:e14528. DOI: 10.1111/dme.14528
- Freckmann G, Pleus S, Grady M et al. Measures of accuracy for continuous glucose monitoring and blood glucose monitoring devices. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:575-83. DOI: 10.1177/1932296818812062
- Freckmann G, Nichols JH, Hinzmann R et al. Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance. *Clin Chim Acta* 2021;515:5-12. DOI: 10.1016/j.cca.2020.12.025
- Skyler JS, Lasky IA, Skyler DL et al. Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management. *Diabetes Care* 1978;1:150-7. DOI: 10.2337/diacare.1.3.150
- Freckmann G, Jendrike N, Baumstark A et al. User performance evaluation of four blood glucose monitoring systems applying ISO 15197:2013 accuracy criteria and calculation of insulin dosing errors. *Diabetes Ther* 2018;9:683-97. DOI: 10.1007/s13300-018-0392-6
- Breton MD, Kovatchev BP. Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:562-70. DOI: 10.1177/193229681000400309
- International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2013). Geneva: International Organization for Standardization, 2015.
- US Food and Drug Administration. Self-monitoring blood glucose test systems for over-the-counter use—guidance for industry and food and drug administration staff. 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring-blood-glucose-test-systems-over-counter-use>. (Access date 06.09.2024)
- King F, Ahn D, Hsiao V et al. A review of blood glucose monitor accuracy. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:843-56. DOI: 10.1089/dia.2018.0232
- Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP et al. Investigation of the accuracy of 18 marketed blood glucose monitors. *Diabetes Care* 2018;41:1681-8. DOI: 10.2337/dc17-1960
- Diabetes Technology Society. Blood glucose monitoring system surveillance program. 2017. URL: <https://www.diabetestechology.org/surveillance.shtml>. (Access date 06.09.2024)
- Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:903-13. DOI: 10.1177/193229680900300438

27. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
28. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)* 2015;25:141-51. DOI: 10.11613/BM.2015.015
29. Carpenter R, Dichiacchio T, Barker K. Interventions for self-management of type 2 diabetes: an integrative review. *Int J Nurs Sci* 2018;6(1):70-91. 10.1016/j.ijnss.2018.12.002
30. Jimenez G, Lum E, Huang Z et al. Reminders for medication adherence in Type 2 diabetes management apps. *J Pharm Pract Res* 2020;50:78-81. DOI: 10.1002/jppr.1595
31. Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM et al. Clinical inertia in type 2 diabetes management: evidence from a large, real-world data set. *Diabetes Care* 2018;41:e113-e114. DOI: 10.2337/dc18-0116
32. Schmidt S, Nørgaard K. Bolus calculators. *J Diabetes Sci Technol* 2014;6:1035-41. DOI: 10.1177/1932296814532906
33. Parkin CG, Davidson JA. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:500-8. DOI: 10.1177/193229680900300314
34. Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: results of the PDM-ProValue study program. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;144:200-12. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.09.002
35. Contreras I, Vehi J. Artificial intelligence for diabetes management and decision support: literature review. *J Med Internet Res* 2018;20:e10775. DOI: 10.2196/10775
36. Guo XH, Yuan L, Lou QQ et al. A nationwide survey of diabetes education, self-management and glycemic control in patients with type 2 diabetes in China. *Chin Med J* 2012;125:4175-80
37. Wang X, Luo J-F, Qi L et al. Adherence to self-monitoring of blood glucose in Chinese patients with type 2 diabetes: current status and influential factors based on electronic questionnaires. *Patient Prefer Adher* 2019;13:1269-82. DOI: 10.2147/PPA.S211668
38. Yao J, Wang H, Yan J et al. Understanding the profiles of blood glucose monitoring among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Shandong. *China Patient Prefer Adher* 2021;15:399-409. DOI: 10.2147/ppa.s292086
39. Ji L, Su Q, Feng B, et al. Glycemic control and self-monitoring of blood glucose in Chinese patients with type 2 diabetes on insulin: baseline results from the COMPASS study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:82-7. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.08.005
40. Yao J, Wang H, Yin X et al. The association between self-efficacy and self-management behaviors among Chinese patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2019;14:e0224869-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0224869
41. Zhang L, He X, Shen Y et al. Effectiveness of smartphone app-based interactive management on glycemic control in Chinese patients with poorly controlled diabetes: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2019;21:e15401. DOI: 10.2196/15401
42. Rao PV, Makkar BM, Kumar A et al. RSSDI consensus on self-monitoring of blood glucose in types 1 and 2 diabetes mellitus in India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2018;38:260-79. DOI: 10.1007/s13410-018-0677-3
43. Verma M, Junaid A, Verma K, Das Gupta D. Exploring the role of social media as a support mechanism among persons with diabetes: an online ethnographic study. *J Content Community Commun* 2019;10:78-85. DOI: 10.31620/JCCC.12.19/09.
44. Chittam M, Sridharan SG, Pongener M et al. Experiences of barriers to self-monitoring and medication-management among Indian patients with type 2 diabetes, their primary family-members and physicians. *Chronic Illn* 2021. DOI: 10.1177/17423953211032251
45. Hissa MN. Brazilian multicenter study for the evaluation of patients' satisfaction of blood glucose self-monitoring with BGStar® blood glucose meter in insulinized patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8:66. DOI: 10.1186/s13098-016-0180-2
46. Viana LV, Leitão CB, Grillo Mde F et al. Are diabetes management guidelines applicable in 'real life'? *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:47. DOI: 10.1186/1758-5996-4-47
47. Silva DD, Bosco AA. An educational program for insulin self-adjustment associated with structured self-monitoring of blood glucose significantly improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after 12 weeks: a randomized, controlled pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:2. DOI: 10.1186/1758-5996-7-2
48. Caswell M. et al: Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015;3:152 - 8
49. S. Pleus et al. Performance of two updated blood glucose monitoring systems: an evaluation following ISO 15197:2013. *Current Medical Research and Opinion* . 2016; 32,5:847-855
50. Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; Vol. 11(4):736-743

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Константин Валерьевич – канд. мед. наук, проф. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель эндокринологического центра ФГБУЗ «Клиническая больница №85». E-mail: kvovsn@gmail.com

Праскурничий Евгений Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: praskurnichey@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Поступила в редакцию: 21.08.2024

Поступила после рецензирования: 28.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konstantin V. Ovsyannikov – Cand. Sci. (Med.), Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Head of the Endocrinology Center, Clinical Hospital No85. E-mail: kvovsn@gmail.com

Eugeny A. Praskurnichiy – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. E-mail: praskurnichey@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Received: 21.08.2024

Revised: 28.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Обзор

Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами

А.В. Сидоров^{✉1,2}, Е.Г. Лилеева¹¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉alekssidorov@yandex.ru

Аннотация

В педиатрической практике при возникновении респираторных инфекций, когда кашель малопродуктивный ввиду скудного количества вязкой мокроты, предпочтительными могут быть природные лекарственные средства, которые обладают не только отхаркивающим, но и другими позитивными эффектами – противовоспалительным, бронхолитическим, противомикробным и т.д. К таким лекарственным препаратам относятся комбинированные фитопрепараты, в частности сироп Доктор Мом®. В обзоре рассматриваются полезные и нежелательные эффекты входящих в состав препарата растительных экстрактов, обсуждаются известные механизмы их действия, анализируется рациональность комбинации в целом и приводятся результаты клинических исследований у детей.

Ключевые слова: кашель, фитопрепараты.**Для цитирования:** Сидоров А.В., Лилеева Е.Г. Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 125–138.

DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00470

Review

Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts

Aleksandr V. Sidorov^{✉1,2}, Elena G. Lileeva¹¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉alekssidorov@yandex.ru

Abstract

In pediatric practice, when respiratory infections occur if cough is non-productive due to small amount of viscous sputum, it may be preferable to use natural medicines that are not only expectorants, but also have other positive effects such as anti-inflammatory, broncholytic, antimicrobial etc. These medicines include multi-component herbal medicines, such as Doctor Mom® syrup. The review highlights the beneficial and side effects of the herbal extracts in the preparation, discusses the mechanisms of their action, analyses the rationality of their combination and provides the results of clinical trials in children.

Keywords: cough, herbal medicines.**For citation:** Sidorov A.V., Lileeva E.G. Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 125–138 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00470

Введение

Лидирующей причиной острого кашля у детей остается острая респираторная инфекция [1]. Фармакологические подходы к управлению кашлем включают применение смягчающих средств (ингаляции, эфирные масла) и противокашлевых препаратов при сухом кашле и отхаркивающих (мукоактивных) средств – при влажном, в том числе малопродуктивном кашле. Вместе с тем на ранних стадиях инфекционного процесса выбор подходящего средства не всегда очевиден, в особенности если речь идет о самолечении с помощью препаратов безрецептурного отпуска. В подобной ситуации комбинированные фитопрепараты, обладающие не-

сколькими эффектами, призваны облегчить подбор терапии и оказать комплексное воздействие на патологический процесс.

Пожалуй, найдется не много фармакотерапевтических групп, столь же богатых фитопрепаратами, как группа противокашлевых и отхаркивающих средств. Несмотря на тысячелетнюю проверку временем, использование лекарственных растений для лечения кашля не всегда имеет надежную научную основу и убедительную клиническую доказательность [2]. Проблема осложняется тем, что современная фитотерапия, выросшая из народной медицины, вобрала в себя западные и восточные практики врачевания травами,

различающиеся традициями использования одних и тех же лекарственных растений и принципами их сочетания. С другой стороны, изучение фитотерапии, и тем более специальных фармацевтических дисциплин, по большей части остается за рамками основной программы подготовки врачей, обуславливая недостаток знаний и неуверенность в вопросах эффективности и безопасности растительных препаратов. Это, в свою очередь, порождает неприятие и необоснованный скепсис в отношении фитопрепаратов как таковых. Между тем растения остаются богатейшим источником фармакологически активных веществ, многие из которых уже применяются в качестве самостоятельных препаратов или явились прообразом для синтеза усовершенствованных молекул, но потенциал этого источника с точки зрения создания новых лекарств далеко не раскрыт.

Одним из популярных средств для лечения кашля является растительный сироп Доктор Мом®. Он содержит сухие экстракты из 10 лекарственных растений и левоментол в качестве активных компонентов. Многокомпонентность состава, определяющая спектр терапевтических эффектов, обуславливает показания к применению препарата: у взрослых и детей в возрасте от 3 лет для симптоматической терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем или кашлем с трудноотделяемой мокротой (фарингит, ларингит, в том числе «лекторский», трахеит, бронхит).

Фармакологическая активность растительных экстрактов сиропа

У каждого входящего в состав препарата лекарственного растения известно несколько фармакологических эффектов, используемых в различных терапевтических областях, в том числе в народной медицине с древнейших времен. Для целей данной публикации ограничимся только эффектами, имеющими отношение к терапии кашля инфекционного генеза, с точки зрения подтверждения их наличия в исследованиях, раскрытия возможных механизмов и безопасности.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*)

Солодка голая известна также под названием лакрица или лакричник. В качестве растительного сырья используют корни растения, богатые активными компонентами: тритерпеновыми сапонинами, в том числе обладающим сладким вкусом глицирризином – калиевой или кальциевой соли глицирризовой (глицирризиновой) кислоты; флавоноидами, представленными преимущественно производными ликвиритигенина и изоликвиритигенина и пр. [3].

Солодка оказывает отхаркивающее действие и слабый противокашлевый эффект (как результат смягчающего действия на слизистую оболочку респираторного тракта). Данные эффекты связаны главным образом с глицирризиновой кислотой, образующейся из глицирризовой под влиянием кишечной микробиоты. Глицирризиновая кислота действует как прямой мукоре-

тик, стимулируя выработку жидкой части мокроты; кроме того, она усиливает сокращение мышц бронхов и облегчает выведение мокроты; попутно уменьшается раздражение слизистой бронхов, что способствует ослаблению кашля [4].

В терапии инфекционного кашля могут быть также актуальны противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий и противомикробный эффекты солодки. Противовоспалительные свойства связывают с кортикостероидоподобным действием глицирризиновой кислоты, проявляющимся в том числе ингибированием активации ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и экспрессии провоспалительных генов, блокадой образования индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [5, 6]. Помимо этого, у флавоноида изоликвиритигенина также показана способность подавлять образование провоспалительных факторов iNOS, ЦОГ-2, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β за счет ингибирования активации сигнальных путей Notch1/NF-κB и MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) [7]. Антиоксидантная активность солодки обуславливает ингибирование перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода нейтрофилами в очаге воспаления [8]. Значимую антиоксидантную активность обеспечивают многочисленные полифенольные соединения, среди которых ликохалконы В и D, изофлавоны глабридин, гисаглабридин А и др.

Иммуномодулирующее действие солодки проявляется в стимуляции фагоцитоза и синтеза интерферонов макрофагами [3], усилении лейкопоэза, подавлении реакции гиперчувствительности замедленного типа [9]. На модели овальбумининдуцированной бронхиальной астмы у мышей показано, что глицирризин ингибировал экспрессию воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, стимулировал продукцию интерферона гамма, регулируя баланс Th1/Th2-цитоклинов, и, кроме того, способствовал увеличению количества Treg, подавлению рекрутинга эозинофилов и избыточной продукции моноцитов, уменьшая интенсивность воспаления дыхательных путей и гиперреактивность бронхов [10].

Противомикробные эффекты экстрактов различных частей солодки установлены *in vitro* в отношении некоторых грамположительных бактерий и грибов *Candida* [11, 12]. Кроме того, глицирризин эффективнее рибавирина, 6-азоуридина и других синтетических агентов ингибировал пролиферацию клинических изолятов коронавируса, выделенных от пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) [13], а также подавлял гиперэкспрессию провоспалительных хемокинов CXCL10 и CCL5 и цитокина ИЛ-6, индуцированную высокопатогенным штаммом H5N1 гриппа А в макрофагах человека наряду с ингибированием апоптоза клеток, но не влиял на репликацию самого вируса [14].

Применение препаратов солодки в терапевтических дозах считается безопасным, но рекомендуется избегать употребления солодки во время беременности. Со-

гласно финскому эпидемиологическому исследованию [15], у детей, чьи матери во время беременности употребляли более 500 мг глицирризина в неделю, в подростковом возрасте были хуже результаты IQ-тестов, память и в 3,3 раза выше вероятность наличия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, а у девочек, кроме того, отмечалось более раннее половое созревание по сравнению с детьми, матери которых во время беременности употребляли ≤ 249 мг глицирризина в неделю.

Фиксируемые случаи побочных эффектов связаны не с экстрактом солодки, а с приемом избыточных доз чистой глицирризиновой кислоты, например, со сладостями и напитками, а также при курении курительных смесей [16]. Нежелательные эффекты лекарственных препаратов глицирризиновой кислоты также могут вносить вклад в общую статистику. Максимальная доза глицирризиновой кислоты, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, не должна превышать 100 мг/сут [17]. Патогенез клинических проявлений интоксикации глицирризиновой кислотой связан с ингибированием 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа и избыточной продукцией минералокортикоидов – развитием синдрома псевдогиперальдостеронизма [18]. Наиболее часто возникают повышение артериального давления, задержка натрия и воды, гипокалиемия и метаболический алкалоз [19]. Жизнеугрожающие симптомы в виде аритмий, паралича скелетной мускулатуры, рабдомиолиза и нарушения сознания возникают редко [20]. Кроме того, глицирризиновая кислота способна в незначительной степени ингибировать продукцию андрогенов, а флавоноиды и изофлавоноиды солодки проявляют эстрогеновую активность. Флавоноид изоликвиритигенин может замедлять моторику кишечника [18].

Юстиция сосудистая (*Adhatoda vasica*)

В качестве растительного сырья используют листья, корни, цветки, кору. Основными активными компонентами являются алкалоиды хиनाзолинового ряда: вазицин, вазицинол, вазицинон, адатонин, пеганин и пр. [21].

На протяжении тысячелетий адатода васика использовалась в качестве главного лекарственного средства практически при всех заболеваниях дыхательных путей благодаря разнообразию эффектов: бронхолитическому, противокашлевому, мукоактивному, противовоспалительному, антиоксидантному, противомикробному [22].

Бронхолитический эффект адатоды васики, неоднократно продемонстрированный в экспериментах с аллергениндуцированной бронхообструкцией, обусловлен активностью алкалоидов вазицина и вазицинона [23]. Отхаркивающее действие также оказалось связано с вазицином, ставшим прототипом для создания бромгексина и амброксола [24]. Противокашлевая активность спиртового экстракта адатоды васики в модельных экспериментах на мышах была сопоставима с таковой у кодеина и, по мнению авторов, вторична по отно-

шению к муколитическому действию (т.е. эффекту, опосредуемому вазицином) [25]. В другом исследовании изучался противокашлевой эффект водных извлечений полисахаридных фракций (арабиногалактана) адатоды, солодки и ашваганды на морских свинках [26]. Эффективность арабиногалактанов также не уступала кодеину, но в этом случае авторы связывают противокашлевое действие не столько со стимуляцией секреции мокроты, сколько с мукоадгезивными свойствами полисахаридов, формированием защитного слоя на слизистой дыхательных путей (по крайней мере, верхних отделов), а также со стимуляцией саливации, что в итоге снижает чувствительность кашлевых рецепторов и подавляет кашель.

Противовоспалительный эффект адатоды васики может быть связан с двойным ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному (ЦОГ) и липооксигеназному (ЛОГ) пути, как было установлено при исследовании водного экстракта растения [27]. Умеренная антиоксидантная активность установлена в дифенилпикрилгидразиловом тесте у этанольного экстракта листьев адатоды васики [28] и вазицина ацетата [29], а также на модели астмы у вазицина [30].

В нескольких *in vitro* исследованиях показана антимикробная активность разных извлечений из листьев адатоды васики в отношении *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* и ряда других грамотрицательных бактерий, а также *Candida albicans* [29, 31, 32]. Кроме того, обнаружена выраженная способность спиртового экстракта листьев адатоды васики, наряду с экстрактами пяти других восточных растений, препятствовать образованию биопленок *Chromobacterium violaceum* (anti-quorum sensing-эффект) [33].

Фитопрепараты адатоды васики, как правило, хорошо переносятся; об истинной частоте связанных с ее применением нежелательных реакций судить сложно ввиду многокомпонентности состава препаратов. В трех клинических исследованиях комбинированных препаратов, содержащих адатоду васику, с общим числом участников 130 человек серьезных нежелательных эффектов зафиксировано не было [34].

Применение препаратов адатоды васики во время беременности противопоказано. Вазицин обладает утеротонической активностью, по некоторым данным, сопоставимой с эффектом окситоцина и связанной с высвобождением простагландинов [24]. Наличие 100% abortивного эффекта экстрактов адатоды васики подтверждено не только в экспериментальных исследованиях, но и практикой использования листьев растения в индийской провинции для прерывания беременности [35, 36].

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale*)

Используют корневища растения, из которых получают эфирное масло (1–4% массы) и олеосмолу (3–11% массы). Эфирное масло имбиря богато сесквитерпенами (α - и β -зингиберены, куркумены, β -сесквифеландрен, β -бисаболен, α - и β -фарнезены, зингиберол и др.) и, в меньшей степени, монотерпенами (гераниол,

линалоол, борнеол, гераниаль, гераниацетат, изоборнеол), придающими корневищу характерный запах. В олеосмоле накапливаются фенольные соединения (гингеролы и шогоалы), жирные кислоты и некоторые компоненты эфирного масла [37].

Имбирь обладает сильными противокашлевым и отхаркивающим эффектами, за развитие которых отвечают гингеролы и шогоалы. Кроме того, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [38]. Считается, что противовоспалительное действие имбиря, как и у адатоды васики, обусловлено двойной блокадой ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. Также было показано антицитокиновое действие экстрактов имбиря и отдельных компонентов *in vitro* и *in vivo* [39]. Кроме того, определенное значение имеет антиоксидантное действие, обусловленное высоким содержанием фенольных соединений; при этом наибольшим антиоксидантным и противовоспалительным эффектом обладал 6-шогоал благодаря наличию α -, β -ненасыщенной кетонной связи [40]. Моно- и сесквитерпены (в особенности куркумены) и фенольные соединения обеспечивают проявление у экстрактов имбиря (различные растворители) антимикробной активности в отношении *S. aureus* и более слабой – против грамотрицательной флоры (*Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и др.) [41, 42].

Из результатов клинических исследований известно о безопасности употребления внутрь 500–1000 мг имбиря в сутки; в этих количествах нежелательные эффекты возникают редко и в основном проявляются желудочно-кишечным дискомфортом [43]. Отдельные компоненты (6-, 8- и 10-гингеролы и 6-шогоал) были безопасны при приеме здоровыми добровольцами в дозе до 2000 мг/сут [44]. В случае употребления более 4–6 г имбиря в день могут появляться симптомы раздражения слизистой оболочки рта, желудка, изжога, диарея; при длительном приеме больших доз имбиря возможны повышение чувствительности глаз к яркому свету, высыпания на коже лица [37]. Применение препаратов имбиря при беременности и лактации возможно после консультации с врачом (имбирь часто используется как противорвотное средство при токсикозе беременности). В доклинических исследованиях тератогенного действия экстрактов имбиря не выявлено [45].

В недавнем исследовании [46] была установлена ингибирующая активность экстракта имбиря и отдельных его компонентов (в частности, 6-гингерола и 6-шогоала) в отношении изоферментов цитохрома P450 CYP3A4, 2C9, 1A2, и 2B6, а также АТФ-связывающих транспортных белков – гликопротеина Р (АВСВ1/Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (АВСГ2/BCRP). Это требует внимания при прогнозировании взаимодействий имбиря (в том числе как пищевого продукта) с лекарствами-субстратами CYP, Р-gp и BCRP.

Девясил кистецветный (*Inula racemosa*)

Используют корневища и корни растения. Основными активными компонентами являются бицикличе-

ские сесквитерпеновые лактоны с преобладанием алантолактона и изоалантолактона (всего известно более 20), инулин, фенольные соединения, в том числе флавоноиды и пр. [47].

В восточной медицине девясил обычно используется как отхаркивающее средство и бронхолитик [48, 49]. Бронхолитические (противоастматические) свойства экстрактов девясила продемонстрированы в экспериментальных и клинических исследованиях [50]. Противокашлевое действие алантолактона и изоалантолактона в экспериментах на морских свинках оказалось слабее, чем у кодеина, примерно в 2 раза [51].

Кроме того, представляет интерес противовоспалительное, антиоксидантное, и противомикробное действие девясила [52, 53]. Спиртовой и водный экстракты корневищ с корнями девясила проявляли противовоспалительный эффект, не уступающий в модельных экспериментах препаратам сравнения ацетилсалициловой кислоте и индометацину в эквивалентных дозах [54, 55]. Показано, что противовоспалительная активность алантолактона опосредована ингибированием продукции хемокинов за счет нарушения фосфорилирования STAT1 (трансдуктора сигнала и активатора транскрипции 1-го типа) [56, 57]. Кроме того, алантолактон блокирует iNOS и ЦОГ-2 и индуцированную ФНО- α активацию внутриклеточных провоспалительных путей NF- κ B и MAPK [58]. Антиоксидантные свойства экстрактов девясила подтверждались разными авторами, причем у сесквитерпеновых лактонов они даже более выражены, чем у α -токоферола и убихинона [51, 59, 60].

Водный экстракт корневищ с корнями девясила подавлял рост *S. aureus* и *Escherichia coli* в минимальной подавляющей концентрации (МПК) соответственно 6,25 мг/мл и 12,5 мг/мл в диско-диффузионном методе; спиртовой экстракт продемонстрировал меньшую активность [61]. Методом диффузии в агар также определялось умеренное подавляющее действие алантолактона на рост *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и некоторых других грамотрицательных бактерий [62].

Девясил признан нетоксичным для медицинского применения, хотя необходимы дополнительные исследования его компонентов, сесквитерпеновых лактонов, на предмет хронической токсичности, в особенности генотоксичности и эмбриотоксичности [63]. Девясилу, как представителю астровых (сложноцветных), свойственно вызывать аллергический контактный дерматит. Роль гаптена выполняют, по-видимому, сесквитерпеновые лактоны, причем изоалантолактон выступает в качестве сенсibilизатора [64]. Необходимо также учитывать свойства алантолактона и изоалантолактона как фитоэстрогенов [65].

Куркума длинная (*Curcuma longa*)

В качестве растительного сырья используют корневища растения. В них накапливаются основные активные компоненты: полифенольные куркуминоиды (преобладающий – куркумин – обуславливает привычный желтый цвет куркумы), эфирное масло (доминируют

сесквитерпены, в том числе тумерон, атлантон, зингиберон и др.) и пр. [66].

В терапии кашля полезными могут быть противовоспалительный, антиоксидантный, противомикробный, бронхолитический и иммуномодулирующий эффекты куркумы [67].

В экспериментальных исследованиях установлен комплексный механизм противовоспалительного действия куркумина: ингибирование фосфолипазы, 5-ЛОГ, ЦОГ-2, iNOS и, соответственно, подавление продукции провоспалительных медиаторов – лейкотриенов и простагландинов, оксида азота, ограничивающее альтернативную и эксудативную фазы воспаления. Помимо этого куркумин способен ингибировать коллагеназу, эластазу, гиалуронидазу, уменьшать образование моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа (MCP-1), ФНО- α , ИЛ-12, ограничивая хроническое воспаление [68].

Антиоксидантные свойства куркумы и отдельно полифенольного соединения куркумина, ослабляющие интенсивность оксидативного стресса в патогенезе воспалительных заболеваний, подтверждены в многочисленных экспериментальных исследованиях и обобщены в обзорах [69].

Иммуномодулирующий защитный эффект куркумина показан в экспериментальных исследованиях с острым поражением легких бактериальным липолисахаридом [70], *S. aureus* [71] и *K. pneumoniae* [72]: отмечались уменьшение повреждения легочной ткани и накопления в ней нейтрофилов и провоспалительных цитокинов, снижение продукции малонового диальдегида, активности миелопероксидазы, а также усиление эффекта антибиотиков.

Куркумин в составе композитных частиц с оксидом графена препятствовал заражению культуры ткани респираторно-синцитиальным вирусом посредством прямой инактивации и нарушения адгезии вируса к клеткам, оказывая профилактический и терапевтический эффект при респираторно-синцитиальной инфекции [73]. Показана также активность куркумина против вируса гриппа A *in vitro* (ингибирование репликации вируса на клеточной линии рака легкого человека A549) и *in vivo* (уменьшение тяжести инфекции на мышинной модели, в том числе за счет индукции синтеза гемоксигеназы-1 и ингибирования продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах вследствие прерывания сигнального пути NF- κ B) [74].

Эффективность куркумина в дополнение к рекомендованной терапии инфекции COVID-19 легкой и средней тяжести у госпитализированных пациентов (n=76, средний возраст 54 года) оценивалась в иранском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [75]. Модифицированный куркумин в биодegradуемых наномицеллах (нанокуркумин) с улучшенной растворимостью, стабильностью и биодоступностью назначался в капсулах по 40 мг 4 раза в день в течение 2 нед. По сравнению с плацебо куркумин способствовал статистически значимому уменьшению частоты кашля, астении, миалгии,

потребности к кислородной поддержке и одышки; кроме того, средний прирост SpO₂ на фоне терапии куркумином был выше, чем в группе плацебо. Авторы пришли к выводу о том, что противовоспалительная активность нанокуркумина потенцирует эффект стандартной терапии COVID-19, способствуя восстановлению после острой воспалительной фазы заболевания у госпитализированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. В другом плацебо-контролируемом исследовании нанокуркумин, назначавшийся пациентам с COVID-19 в капсулах по 40 мг 4 раза в день в течение 2 нед, способствовал уменьшению экспрессии (копий мРНК из мононуклеаров крови) и секреции (концентрации в крови) ИЛ-6 и ИЛ-1 β , что среди прочего может объяснять положительное влияние куркумина на течение заболевания [76].

Бронхолитический эффект водно-спиртового экстракта куркумы, сопоставимый с теофиллином, продемонстрирован в эксперименте с индуцированной метахолином и калием хлоридом констрикцией гладких мышц трахеи у крыс; причем на развитие релаксирующего эффекта не влияли пропранолол, дилтиазем, L-NAME (ингибитор NO-синтазы), глибенкламид и атропин, хлорфенирамин, индометацин, папаверин [77]. Отдельно куркумин показал ингибирующее действие на развитие воспаления дыхательных путей и бронхоконстрикцию на модели бронхиальной астмы у мышей [78].

В нескольких небольших клинических исследованиях оценивали эффект добавления куркумина к стандартной терапии на течение бронхиальной астмы. Так, в одном из исследований (n=60) дополнительный прием 500 мг куркумина в капсулах дважды в день на протяжении 30 дней у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой способствовал значимо большему приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по сравнению с группой стандартной терапии [79]. Аналогичный результат отмечался в исследовании у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением (n=40), принимавших куркумин в капсулах по 750 мг дважды в день в течение 2 мес, достигших более выраженного улучшения функциональных показателей ОФВ₁ и ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких по сравнению с группой стандартной терапии [80]. Терапевтический эффект куркумина у пациентов с бронхиальной астмой можно объяснить проявлением противовоспалительной и иммуномодулирующей активности вещества.

На основании экспериментальных и клинических данных куркумин считается безопасным в дозе до 8 г/сут [81]. Куркума и куркумин не вызывали тератогенных и мутагенных эффектов у беременных самок животных, однако для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования у человека [82]. В чрезмерных количествах куркумин может вызывать желудочно-кишечные расстройства, стимулировать сокращение матки при беременности, нарушать усвоение железа, снижать свертываемость крови, уменьшать продукцию тестостерона у мужчин и подвижность сперматозоидов [81].

Алоэ настоящее (Aloë vera), или алоэ барбадосское

В качестве растительного сырья используют листья, сок и мякоть. Основными активными компонентами являются антрахиноны, в основном алоины А и В, барбалоин (15–40%), алоэ эмодин; фитогормоны, такие как гиббереллины и ауксины; сапонины – лупеол и пр. [83].

Алоэ оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противомикробное действие [84]. В ранних работах показана способность водного экстракта алоэ ингибировать ЦОГ и синтез простагландина E₂, оказывая противовоспалительное действие на модели каррагинанового отека лапы у крыс [85], что впоследствии было подтверждено на биоптатах воспаленной слизистой оболочки ободочной и толстой кишки [86]. Установлено также, что лупеол модулирует активность глюкокортикоидных рецепторов, что дополнительно способствует уменьшению воспаления. Кроме того, водный экстракт алоэ снижал продукцию металлопротеиназы-9 в мононуклеарах периферической крови *in vitro* [87]. Антиоксидантная активность экстрактов алоэ и отдельных компонентов продемонстрирована в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [88]. Иммуномодулирующий эффект проявляется в повышении активности макрофагов и стимуляции лейкопоза и связан с полисахаридами алоэ (в частности, ацеманнаном) [89]. Антибактериальное действие препаратов алоэ обнаружено *in vitro* в отношении бактерий *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* и др. [90, 91]. Отдельные компоненты алоэ проявляли противовирусные свойства, например, лектины ингибировали пролиферацию цитомегаловирусов в клеточной культуре, алоэ эмодин инактивировал вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, варицелла-зостер и гриппа [84]. Установлена также противогрибковая эффективность водных экстрактов алоэ в отношении *C. albicans* [91].

Системное действие препаратов алоэ в терапевтических дозах может сопровождаться индивидуальными реакциями повышенной чувствительности, раздражением слизистой желудка, спазмами желудка, повышением моторики желудочно-кишечного тракта, слабительным эффектом и электролитными нарушениями. Стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта и слабительное действие связано в основном с алоином (барбалоином) [92]. Не рекомендуется системное применение препаратов алоэ во время беременности ввиду риска сокращения матки [90].

Перец кубеба (Piper cubeba), или хвостатый перец

В качестве растительного сырья используют плоды. Основными активными компонентами являются лигнаны (в том числе кубебин, хинокинин), алкалоиды (в том числе пиперин), эфирное масло [93]. Как пряность перец кубеба играет важную роль в кухне разных культур. Он имеет своеобразный аромат, напоминающий камфору и перечную мяту.

Перец кубеба обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антибактериальным действием [94]. Аналогично другим рассмотренным растениям противовоспалительный эффект кубебы обусловлен комплексным механизмом. Спиртовой экстракт ингибировал активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, 5-ЛОГ, а также уменьшал образование ИЛ-6 (как показано на моноцитах линии ТНР-1, стимулированных бактериальным липополисахаридом) [95]. Противовоспалительная активность перца кубебы связана как с лигнанами, так и с алкалоидами [96, 97].

Мощную антиоксидантную активность проявляют лигнаны [98] и компоненты эфирного масла плодов кубебы эвгенол и метилэвгенол [99].

Экстракты плодов перца кубебы проявляли высокую антибактериальную активность *in vitro* в отношении мультирезистентных *Enterococcus* spp. и умеренную – против *E. coli* и *P. aeruginosa* [100]. В исследовании P. Ahirrao и соавт. полученные с помощью метанольной экстракции из плодов перца кубебы соединения пеллиторин, сезамин, пипериновая кислота и тетрагидропиперин снижали МПК эритромицина для *S. aureus* (штамм RN4220) в 2–8 раз за счет ингибирования эффлюксной помпы MsrA [101]. В другом исследовании эфирное масло из плодов перца кубебы ингибировало рост метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* – MRSA (штамм ATCC 43300) в МПК 50 мкг/мл, причем с помощью трансмиссионного электронного микроскопа подтверждались серьезные повреждения бактериальных клеток [102]. В то же время в концентрации 25 мкг/мл (0,5 МПК) не возникало различимых на микроскопическом уровне изменений клеток MRSA, однако при рассмотрении в атомно-силовой микроскоп (наночувствительность) определялись нарушения клеточной стенки и цитоплазматической мембраны бактерий, что говорит о возможном механизме антимикробного действия активных компонентов эфирного масла перца.

Установлено, что спиртовой экстракт перца кубебы обладает антиэстрогеновым действием: он значительно ингибировал стимулируемый β-эстрадиолом рост клеток рака молочной железы человека *in vitro*. Данный эффект был обусловлен как блокадой эстрогеновых рецепторов (рекомбинантных человеческого типа α и β), так и ингибированием ароматазы (отвечает за метаболизм андрогенов в эстрогены) [95].

T. Usia и соавт. было показано, что 5 лигнанов, выделенных из перца кубебы, оказывают очень сильное ингибирующее действие на CYP3A4: значения IC₅₀ составили 0,44–1,0 мкмоль и были сопоставимы с IC₅₀ контрольного ингибитора кетоконазола – 0,72 мкмоль [103].

Терминалия беллирийская (Terminalia bellirica)

В медицинских целях используют плоды растения, содержащие активные компоненты: гликозиды (преимущественно беллериканин), танины, флавоноиды, терпеноиды, а также стеролы, лигнаны, сапонины и пр. [104].

Обладает бронхолитическим, антибактериальным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантными эффектами [105].

Бронхолитический эффект экстрактов терминалии обусловлен антихолинергической и антикальциевой активностью [106].

Водный и метанольный экстракты плодов терминалии подавляли рост *S. aureus*, демонстрируя высокую активность *in vitro* [107]. Была установлена способность метанольного экстракта терминалии беллирийской наряду с экстрактами имбиря, чеснока и других растений ингибировать β -лактамазу *in vitro* [108]. Более того, водные и метанольные экстракты плодов терминалии беллирийской проявляли антибактериальную активность (МПК 0,25–4 мг/мл) против MRSA, мультирезистентных *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и *E. coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра [109]. В этом же исследовании, сравнивая антиоксидантную активность различных извлечений, авторы обнаружили, что наибольшим антиоксидантным и антибактериальным потенциалом обладал метанольный экстракт плодов терминалии. Выраженная антиоксидантная активность экстрактов плодов терминалии объясняется высоким содержанием фенольных соединений, в особенности галловой и феруловой кислот [110]. Показана их способность стимулировать экспрессию антиоксидантных ферментов, в том числе гемоксигеназы, каталазы, НАДФ-хинон-оксидоредуктазы 1 [111].

Противовоспалительная активность терминалии беллирийской связана с подавлением экспрессии генов NF- κ B, ФНО- α , ИЛ-6, ЦОГ-2, а также с прямым ингибированием активности ЦОГ-2, 5-ЛОГ, iNOS, миелопероксидазы и снижением продукции провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, активных форм кислорода и оксида азота (II) [112].

Иммуномодулирующее действие метанольного экстракта терминалии *in vitro* проявлялось в стимуляции фагоцитарной активности и пролиферации Т- и В-лимфоцитов и продукции лимфоцитарных цитокинов [113].

В исследованиях острой, подострой и хронической токсичности различных экстрактов плодов терминалии беллирийской негативного действия не выявлено [114, 115].

Базилик священный (*Ocimum sanctum*)

В качестве растительного сырья используют листья, семена и целое растение [116]. Листья богаты эфирным маслом с терпеноидами, фенолами, флавоноидами и пр. Семена содержат жирное масло с триглицеридами, в которых преобладает линоленовая кислота, а также стероиды, полисахариды, слизи и пр. [117]. В терапии кашля актуально антимикробное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие компонентов базилика [118].

В исследованиях *in vivo* изучена противовоспалительная активность различных извлечений корня базилика, обладавших также дозозависимым анальгетическим и жаропонижающим действием без каких-либо проявлений токсичности в дозах до 2000 мг/кг массы тела при

пероральном введении [119]. За реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия базилика отвечают фенольные соединения (эвгенол, галловая, кофеиновая, хлорогеновая, розмариновая кислоты и их производные, флавоноиды). Показано, что антиоксидантная активность ряда фенольных компонентов базилика проявляется в микромолярных концентрациях и не уступает или даже превосходит активность витамина Е и синтетических антиоксидантов трет-бутилгидрохинона и бутилгидрокситолуола на различных моделях [120, 121]. В то же время в миллимолярных концентрациях фенольные соединения продемонстрировали ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 37–97% (максимально – эвгенол), сопоставимое с эффектом микромолярных концентраций ибупрофена, напроксена, ацетилсалициловой кислоты [120]. Помимо фенольных соединений, способность нейтрализовывать свободные радикалы кислорода и хелатировать ионы железа обнаруживалась у полисахаридов из листьев базилика [122].

Флавоноид ориентин (400 мг/мл) подавлял рост *S. aureus* и *K. pneumoniae* – максимальная зона ингибирования составляла соответственно 18,04 и 16,11 мм; при этом его активность усиливалась виценином (400 мг/мл) [123]. Эфирное масло базилика (основной компонент – эвгенол, 74,83%) проявляло антимикробную активность *in vitro* в отношении мультирезистентных *S. aureus* и *E. coli*: отмечалась задержка лаг-фазы для обоих патогенов, в особенности *S. aureus*, и сокращение вдвое роста *E. coli*; МПК для большинства штаммов составляла 1 мг/мл [124]. Кроме того, авторы сообщили о значимой редукции массы биопленок *S. aureus* и *E. coli* и снижении жизнеспособности бактериальных клеток под воздействием эфирного масла базилика.

На модели куриных эмбрионов установлена высокая противовирусная активность экстракта листьев базилика и терпеноидной фракции в отношении вируса гриппа А H₉N₂ [125].

In vivo исследования иммуномодулирующего эффекта водного и спиртового экстрактов листьев базилика свидетельствуют о стимуляции реакций адаптивного (продукция антител, гиперчувствительность замедленного типа) и врожденного (функция фагоцитов, активность лизоцима) иммунитета [126–128].

Несколько клинических исследований подтверждают иммуномодулирующее действие экстракта базилика священного. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 24 здоровых добровольцев усиление иммунного ответа на фоне 4-недельного ежедневного приема 300 мг спиртового экстракта листьев базилика в капсулах в сравнении с плацебо проявилось значимым увеличением концентрации интерферона- γ , ИЛ-4, относительного количества Т-хелперов и НК-клеток [129].

Систематический обзор 24 клинических исследований не выявил серьезных нежелательных явлений при приеме экстрактов базилика взрослыми пациентами с различными хроническими заболеваниями; лишь в од-

ном исследовании (n=16) фиксировалось несколько случаев тошноты при употреблении экстракта листьев базилика в капсулах по 250 мг дважды в день [130].

Паслен индийский (*Solanum indicum*)

В качестве сырья используют плоды, семена и корни растения [131]. Основными активными компонентами являются стероидные алкалоиды/гликоалкалоиды (соласодин, соланидин, соласонин, соламаргин, соланин), фитостеролы и пр. [132].

Среди эффектов паслена индийского интерес представляют противовоспалительный, антиоксидантный и антибактериальный [133].

Метанольный экстракт плодов паслена индийского (250 и 500 мг/кг массы тела перорально) проявлял анальгетическое (несколько превосходящее эффект ацетилсалициловой кислоты 100 мг/кг массы тела перорально), противовоспалительное (сопоставимое с эффектом диклофенака натрия 1 мг/кг массы тела перорально) и жаропонижающее (сопоставимое с эффектом парацетамола 150 мг/кг массы тела перорально) действие в модельных экспериментах *in vivo* [134].

Метанольный экстракт плодов паслена индийского продемонстрировал сопоставимый с бутилгидрокситолуолом антиоксидантный эффект при применении в одинаковых концентрациях *in vitro* [135].

Спиртовые экстракты листьев паслена индийского показали умеренную антибактериальную активность *in vitro* против *S. aureus* [136], *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.* [137].

Исследования острой токсичности спиртового экстракта плодов паслена индийского продемонстрировали безопасность его высоких доз [135].

Левоментол

Еще одним активным компонентом сиропа является левоментол. Он представляет собой L-изомер ментола – наиболее стабильного и распространенного в природе изомера ментола. Его получают из эфирного масла различных видов мяты (перечной, канадской, полевой и пр.) либо синтетическим путем [138]. Ментол относится к монотерпенам и обладает противокашлевым, противовоспалительным, антиоксидантным, противомикробным (антибактериальным, противовирусным и противогрибковым) эффектами [139]. Охлаждающий эффект ментола при топическом применении и связанное с ним анальгетическое (анестезирующее) действие развивается в результате активации «холодовых рецепторов» – ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) меластатинового типа (TRPM8) [140]. Однако биологическая функция TRPM8 каналов не ограничивается лишь термочувствительностью. TRPM8 обнаружены в клетках разных тканей, включая респираторный тракт, иммунную систему, где они участвуют в регуляции секреции муцина, цитокинов, металлопротеиназ и пр. [141, 142]. Системные эффекты ментола могут также опосредоваться активацией анги-

риновых (TRPA1) и ваниллоидных (TRPV3) каналов, каппа-опиоидных рецепторов и блокадой потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа [140, 143].

Анализ композиции лекарственных растений в препарате в целом

Сироп Доктор Мом® является примером препарата, приготовленного в традициях аюрведической медицины, известной холистическим принципом к лечению и сохранению здорового долголетия [144]. Данный подход сам по себе предопределяет многокомпонентность состава лекарственного средства. В традиционных медицинских системах Востока все рассмотренные лекарственные растения с глубокой древности считаются полезными при кашле благодаря набору присущих им эффектов.

В отличие от синтетических лекарственных препаратов, фитопрепараты невозможно четко отнести к противокашлевым или отхаркивающим из-за наличия в одном растении нескольких активных компонентов, обладающих различными фармакологическими эффектами. Например, популярная солодка обладает как противокашлевым, так и отхаркивающим эффектом [145]. Это является определенным преимуществом фитопрепаратов на ранних стадиях лечения кашля с трудноотделяемой мокротой. Кроме того, помимо противокашлевого и отхаркивающего действия, на эффективность фитопрепарата влияют дополнительные полезные эффекты – противовоспалительный, антиоксидантный, бронхолитический, иммуномодулирующий, антибактериальный, противовирусный и т.д. [2]. В случае многокомпонентного фитопрепарата отдельные экстракты, действующие однонаправленно, усиливают действие друг друга [146, 147]. Возникает феномен потенцирования – достижения выраженного итогового эффекта лекарственной комбинации от небольших доз каждого ее компонента.

Изложенные эффекты лекарственных растений обобщены в таблице. Как видно из таблицы, противомикробная, противовоспалительная и антиоксидантная активность обнаружена у всех десяти растений. Авторы не претендуют на полноту изложения всех терапевтических эффектов рассматриваемых растений. Вполне вероятно, можно найти экспериментальные исследования, подтверждающие наличие у каждого из растений более широкого спектра свойств, полезных в терапии кашля.

Другой аспект фитотерапии – безопасность. Распространенное мнение об абсолютной безопасности фитопрепаратов ошибочно: возможны нежелательные эффекты, лекарственные взаимодействия фармакокинетического и фармакодинамического типа [148]. Выше были рассмотрены вопросы безопасности применения фитопрепаратов отдельных растений и необходимые меры предосторожности.

В целом сироп Доктор Мом® является безопасным лекарственным средством, однако наличие в составе экстрактов имбиря и перца кубебы не исключает риска по-

тенциальных взаимодействий с лекарствами-субстратами цитохрома P450 (CYP3A4, 2C9, 1A2, 2B6), а также гликопротеина P и белка BCRP. Особую осторожность следует соблюдать у детей, получающих противоопухолевую терапию: от применения сиропа у них в большинстве случаев следует воздержаться.

Вместе с тем преимуществом фитопрепаратов с точки зрения безопасности может являться нейтрализация потенциального побочного действия за счет своих же дополнительных эффектов [149]. Например, противовоспалительный механизм всех рассмотренных выше растений опосредован ингибированием ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2. Известно, что этот механизм ассоциируется с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. По-видимому, избегать развития данных осложнений позволяет наличие у обсуждаемых растений экспериментально подтвержденных дополнительных эффектов:

- гастроэнтеропротективного (солодка [150], алоэ [151], имбирь [152], куркума [81], терминалия беллирийская [153], базилик [118], паслен индийский [133]);
- кардиопротективного (солодка [150], алоэ [154], имбирь [155], девясил кистецветный [156], куркума [81], терминалия беллирийская [153], базилик [118], паслен индийский [133]);
- нефропротективного (алоэ [157], имбирь [158], перец кубеба [159], куркума [81], терминалия беллирийская [153]).

Считается, что в большой мере органопротективные свойства растений обусловлены антиоксидантной активностью флавоноидов и других фенольных соединений [160].

Другой пример нейтрализации нежелательных явлений в рамках многокомпонентного препарата – компенсация эстрогеновой активности солодки и девясила антиэстрогеновым эффектом перца кубебы.

Как обсуждалось выше, изучение токсичности, многочисленные клинические исследования и опыт практического применения свидетельствуют о низкой токсичности каждого из растительных экстрактов в составе препарата. О потенциальном негативном взаимодействии между компонентами на данный момент не известно.

Результаты клинических исследований сиропа Доктор Мом®

В исследовании В.А. Иванова и соавт. [147] терапевтическую эффективность сиропа Доктор Мом® у детей с кашлем на фоне острой респираторной инфекции сравнивали с сиропом корня солодки. Интерес авторов заключался в том, насколько многокомпонентный фитопрепарат эффективнее одного из своих активных компонентов. В исследование были включены 23 ребенка 3–6 лет (в основной группе 13 детей). Режим дозирования соответствовал инструкциям по применению

препаратов (по 1/2 чайной ложке 3 раза в день). Исходно у 93,3% пациентов основной группы и у 90,5% детей из группы сравнения кашель был сухой или с трудноотделяемой мокротой. Умеренное нарушение ночного сна, связанное с кашлем, отмечалось в 23,3–33,3% случаев. Установлено, что сироп Доктор Мом® способствовал более быстрой регрессии интенсивности кашля. Так, к 4-му дню терапии снижение интенсивности кашля отмечалось у 9 (69%) из 13 пациентов основной группы и только у 3 (30%) из 10 в группе сравнения ($p < 0,05$). При этом выявлялись значимые межгрупповые различия в балльной оценке средней интенсивности кашля: $0,86 \pm 0,15$ в основной группе и $0,20 \pm 0,19$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Следует отметить, что у всех детей, продолжавших кашлять к 8-му дню лечения, интенсивность кашля была минимальной. На фоне уменьшения частоты и интенсивности кашля к 4-му дню терапии происходила нормализация ночного сна у 63,3% пациентов в основной группе и у 47,6% – в группе сравнения ($p > 0,05$). К 8-му дню терапии нарушения ночного сна, связанные с кашлем, отмечались только у 10% детей основной группы и 9,5% детей группы сравнения, причем во всех случаях нарушения сна были минимально выражены. Отмечалась хорошая переносимость терапии; нежелательных явлений, связанных с лечением, зафиксировано не было.

В другом клиническом исследовании [146] сравнивались эффективность и безопасность трех сиропов – многокомпонентного (Доктор Мом®) и монокомпонентного (экстракт листьев плюща обыкновенного) растительных и синтетического (лазолван), назначавшихся соответственно в 1, 2 и 3-й группах терапии. В исследование включены 90 детей в возрасте 3–7 лет с острым трахеобронхитом в первые 1–3 сут заболевания с симптомами кашля. Длительность терапии составляла 10 дней, дозировка препаратов соответствовала возрасту. Исследование закончили 84 ребенка. Заметное улучшение состояния пациентов отмечалось уже на 7-е сутки болезни: балльная оценка тяжести состояния снизилась примерно на треть у детей 2 и 3-й групп и почти у половины детей 1-й группы. На 14-й день от начала заболевания во всех группах наблюдалось снижение балльной оценки тяжести более чем на 70% от стартовой, что позволяет говорить об эффективности всех препаратов в исследовании. Тем не менее улучшение состояния в динамике от 1–3-го к 14-му дню болезни у детей в 1-й группе достигалось быстрее, чем во 2 и 3-й группах. Более высокая эффективность сиропа Доктор Мом® сопровождалась сопоставимой с сиропами на основе экстракта плюща и лазолвана безопасностью. Переносимость сиропа Доктор Мом® отмечена как хорошая и очень хорошая в 85% случаев врачами и в 97% – родителями больных детей. Аналогичные показатели для сиропа на основе экстракта плюща составили 80 и 87%, а для лазолвана – 80 и 71%. Анализ оценки проведенного лечения, данной родителями пациентов, показал, что они отдают предпочтение растительным препаратам по сравнению с синтетическими. При этом эф-

Фармакологические эффекты экстрактов и отдельных активных компонентов растений, входящих в состав сиропа Доктор Мом®, релевантные для терапии кашля (синтез литературных данных) <i>Pharmacological effects of the extracts and distinct active components contained in the Doktor MOM syrup that are relevant for cough treatment (literature data synthesis)</i>							
Лекарственное растение	Фармакологические эффекты						
	противокашлевый	отхаркивающий	бронхолитический	иммуномодулирующий	противомикробный	противовоспалительный	антиоксидантный
Юстиция сосудистая	+	+	+		+	+	+
Алоэ барбадосское				+	+	+	+
Базилик священный				+	+	+	+
Девясил кистецветный	+	+	+		+	+	+
Имбирь лекарственный	+	+		+	+	+	+
Куркума длинная			+	+	+	+	+
Паслен индийский					+	+	+
Перец кубеба					+	+	+
Солодка голая	+	+		+	+	+	+
Терминалия беллирийская			+	+	+	+	+

фективность (97 и 71%, $p=0,022$) и безопасность (93 и 71%, $p=0,028$) сиропа Доктор Мом® была статистически значимо выше, чем у сиропа лазолвана.

Также было проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование [161] терапевтической эффективности и переносимости сиропа Доктор Мом® и сиропа корня солодки у 59 детей в возрасте 3–15 лет с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, сопровождающимися кашлем. В исследование включены 59 детей (в основной группе 35 пациентов). Препараты принимались в возрастных дозах в составе комплексной терапии. В обеих группах преобладали пациенты с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Так, острая респираторная вирусная инфекция выявлялась у 83,3% детей основной группы и 90,5% детей группы сравнения. Оба исследуемых препарата способствовали купированию кашля у подавляющего большинства пациентов к 8–12 дням наблюдения: у 84,4% в основной группе и у 80,0% в группе сравнения. При этом у детей 3–6-летнего возраста сироп Доктор Мом® значительно эффективнее и быстрее снижал интенсивность кашля по сравнению с сиропом корня солодки ($p<0,05$). Выявлена также тенденция к более быстрому снижению частоты кашля у детей в возрасте 3–6 лет при использовании сиропа Доктор Мом® по сравнению с сиропом корня солодки. Эффективное снижение частоты и интенсивности кашля при использовании сиропа Доктор Мом® сопровождалось более быстрой нормализацией ночного сна у детей. У 80,0% детей, получавших сироп Доктор Мом®, и у 75,1% детей, лечившихся сиропом корня солодки, выраженный отхаркивающий эффект наступал уже к 4-му дню от начала терапии. При этом у детей в возрасте 3–6 лет наблюдалась тенденция к более раннему наступлению отхаркивающего эффекта при использовании сиропа Доктор Мом® по сравнению с сиропом корня солодки. У детей в воз-

расте 7–15 лет статистически значимых различий в снижении частоты и интенсивности кашля и темпах проявления отхаркивающего эффекта между изучаемыми лекарственными препаратами выявлено не было. Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, однако на фоне приема сиропа корня солодки у 2 (9,5%) детей возникли побочные эффекты (в одном случае – макуло-папулезная сыпь на коже лица и туловища, в другом – тошнота и рвота), потребовавшие отмены препарата.

Заключение

Препараты растительного происхождения характеризуются рядом преимуществ. К ним относятся мягкое терапевтическое действие, низкая токсичность, способность влиять на различные звенья патологического процесса, возможность длительного приема у больных различных возрастных групп, в том числе у детей. Сочетание нескольких компонентов в фитопрепарате расширяет спектр его фармакологической активности, позволяет достигать потенцирования полезных эффектов и нацелено на более быстрое достижение результата лечения в сравнении с монотерапией. Нежелательные эффекты, наблюдаемые при применении препаратов растительного происхождения, как правило, относятся к категории легких по степени тяжести и преходящих. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что растительный сироп от кашля Доктор Мом® является терапевтически эффективным, хорошо переносимым лекарственным средством, сочетающим в себе отхаркивающее и противокашлевое действие, обладающим дополнительными полезными эффектами, и может быть рекомендовано для лечения детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися кашлем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Chebotaeva T.A. Современные подходы к терапии острого кашля у детей. *Практика педиатра*. 2020;(1):8-13. Chebotaeva T.A. Modern approaches to the treatment of acute cough in children. *Pediatrician's practice*. 2020;(1):8-13 (in Russian).
- Pourova J, Dias P, Pour M et al. Proposed mechanisms of action of herbal drugs and their biologically active constituents in the treatment of coughs: an overview. *Peer J* 2023;(11):e16096. DOI: 10.7717/peerj.16096
- Thakur AK, Taj P. Pharmacological Perspective of Glycyrrhiza glabra Linn: a Mini-Review. *J Anal Pharm Res* 2017;5(5):11-2. DOI: 10.15406/japlr.2017.05.00156
- Hasan MK, Ara I, Mondal MSA, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of Glycyrrhiza glabra. *Heliyon* 2021;(7):e07240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07240
- Yu X, Bao Y, Meng X et al. Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity. *Oncol Lett* 2019;(18):4956-63. DOI: 10.3892/ol.2019.10793
- Wang H-L, Li Y-X, Niu Y-T et al. Observing Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of glycyrrhizin through regulating COX-2 and pro-inflammatory cytokines expressions in Mice. *Inflammation* 2015;(38):2269-78. DOI: 10.1007/s10753-015-0212-3
- Dang LL, Jin YJ, Yuan Y et al. Licorice: comprehensive review of its chemical composition, pharmacodynamics, and medicinal value. *Acupunct Herb Med* 2024;4(1):136-50. DOI: 10.1097/HM9.000000000000103
- El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A et al. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). *Biomolecules* 2020;10(3):352. DOI: 10.3390/biom10030352
- Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system. *Phytomedicine* 2003;10(6-7):483-9. DOI: 10.1078/094471103322331421
- Ma C, Ma Z, Liao XL et al. Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid exerts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4(+)CD25(+)Foxp3+ regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol* 2013; 148(3):755-62. DOI: 10.1016/j.jep.2013.04.021
- Irani M, Sarmadi M, Bernard F et al. Leaves antimicrobial activity of Glycyrrhiza glabra L. *Iran J Pharm Res* 2010;(9):425-8.
- Gupta VK, Fatima A, Faridi U et al. Antimicrobial potential of Glycyrrhiza glabra roots. *J Ethnopharmacol* 2008;(116):377-80. DOI: 10.1016/j.jep.2007.11.037
- Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003;361(9374):2045-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13615-x
- Michaelis M, Geiler J, Naczek P et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol* 2010;199(4):291-7. DOI: 10.1007/s00430-010-0155-0
- Räikkönen K, Martikainen S, Pesonen A et al. Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *Am J Epidemiol* 2017;185(5):317-28. DOI: 10.1093/aje/kww172
- Shin H, Chung M, Rose DZ. Licorice root associated with intracranial hemorrhagic stroke and cerebral microbleeds. *Neurohospitalist* 2019;9(3):169-71. DOI: 10.1177/1941874418805332
- Ceccuzzi G, Rapino A, Perna B et al. Licorice toxicity: a comprehensive narrative review. *Nutrients* 2023;15(18):3866. DOI: 10.3390/nu15183866
- Pastorino G, Cornara L, Soares S et al. Licorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res* 2018;32(12):2323-39. DOI: 10.1002/ptr.6178
- Ding Y, Brand E, Wang W, Zhao Z. Licorice: Resources, applications in ancient and modern times. *J Ethnopharmacol* 2022;298:115594. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115594
- Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3(4):125-38. DOI: 10.1177/2042018812454322
- Shamsuddin T, Alam MS, Junaid M et al. Adhatoda vasica (Nees.): A Review on its Botany, Traditional uses, Phytochemistry, Pharmacological Activities and Toxicity. *Mini Rev Med Chem* 2021;21(14):1925-64. DOI: 10.2174/1389557521666210226152238
- Singh SK, Patel JR, Dangi A et al. A complete over review on Adhatoda vasica a traditional medicinal plants. *J Med Plants Stud* 2017;5(1):175-80.
- Kapgate S, Patil A. Adhatoda vasica: a critical review. *Int J Green Pharmacy* 2017;11(4):654-62. DOI: 10.22377/ijgp.v11i04.1341
- Kumar N. Pharmaceutical attributes of Vasa (Adhatoda Vasica Linn.) – a review. *World J Pharmaceutical Res* 2016;5(4):437-55. DOI: 10.20959/wjpr20164-5760
- Jahan Y, Siddiqui HH. Study of Antitussive Potential of Glycyrrhiza Glabra and Adhatoda Vasica using a cough model induced by Sulphur Dioxide gas in mice. *IJPSR* 2012;3(6):1668-74. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.3(6).1668-74
- Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L et al. Herbal polysaccharides and cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;(187):47-51. DOI: 10.1016/j.resp.2013.03.015
- Ahmad S, Gul S, Gul H, Bangash M. Dual Inhibitory Activities of Adhatoda Vasica against Cyclooxygenase and Lipoxygenase. *JEHSR* 2013;(1).14. DOI: 10.29052/IJEHSR.v1.i1.2013.14-17
- Bajpai VK, Agrawal P, Bang BH, Park YH. Phytochemical analysis, antioxidant and antilipid peroxidation effects of a medicinal plant, Adhatoda vasica. *Front Life Sci* 2015;8(3):305-12. DOI: 10.1080/21553769.2014.1002943
- Duraipandian V, Al-Dhabi NA, Balachandran C et al. Antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties of vasicine acetate synthesized from vasicine isolated from Adhatoda vasica L. *Biomed Res Int* 2015;2015:727304. DOI: 10.1155/2015/727304
- Srivasarao D, Jayaraj IA, Jayraj R, Prabha ML. A study on Antioxidant and Anti-inflammatory activity of Vasicine against lung damage in rats. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2006;20(1):1-7.
- Alagarsamy K, Shanthi V, Nagasathaya A. Preliminary phytochemical and antibacterial screening of crude extract of the leaf of Adhatoda vasica L. *Int J Green Pharmacy* 2009;(3). DOI: 10.4103/0973-8258.49381
- Zulqarnain RA, Ahmad K, Ullah F et al. In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants from lower Himalayas. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(2):581-7.
- Zaki AA, Shaaban MI, Hashish NE et al. Assessment of anti-quorum sensing activity for some ornamental and medicinal plants native to Egypt. *Sci Pharm* 2013;81(1):251-8. DOI: 10.3797/scipharm.1204-26
- Claeson UP, Malmfors T, Wikman G, Bruhn JG. Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *J Ethnopharmacol* 2000;72(1-2):1-20. DOI: 10.1016/s0378-8741(00)00225-7
- Shinde A, Rathi B, Chunchuwar M. Pharmaceutical study of Vasa (Adhatoda vasica Linn.). With special reference to its different dosage forms. *GSC Biol Pharmaceut Sci* 2023;(23):9-18. DOI: 10.30574/gscbps.2023.23.3.0197
- Nath D, Sethi N, Singh RK, Jain AK. Commonly used Indian abortifacient plants with special reference to their teratologic effects in rats. *J Ethnopharmacol* 1992;36(2):147-54. DOI: 10.1016/0378-8741(92)90015-j
- Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;4(13):82-90. Valchikhina O.Yu., Demina N.B., Nader A. Ginger rhizome as a promising plant raw material for the creation of medicines. *Development and registration of medicines*. 2015;4(13):82-90 (in Russian).
- Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* 2008;46(2):409-20. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.085
- Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger – An Herbal Medicinal Product with Broad Anti-Inflammatory Actions. *J Med Food* 2005;8(2):125-32. DOI: 10.1089/jmf.2005.8.125
- Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD et al. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J Ethnopharmacol* 2010;127(2):515-20. DOI: 10.1016/j.jep.2009.10.004
- Hasan H, Rauf A, Abd Razik B. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Crude Extracts Isolated from Zingiber Officinale by Different Solvents. *Pharmaceutica Analytica Acta* 2012;3(9). DOI: 10.4172/2153-2435.1000184
- Kumar G, Karthik L, Rao KB. A review on pharmacological and phytochemical properties of Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae). *J Pharm Res* 2011;(4):2963-6.
- Sharifi-Rad M, Varoni EM, Salehi B et al. Plants of the Genus Zingiber as a Source of Bioactive Phytochemicals: From Tradition to Pharmacy. *Molecules* 2017;22(12):2145. DOI: 10.3390/molecules22122145
- Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1930-6. DOI: 10.1158/1055-9965

45. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* 2005;12(9):684-701. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.07.009
46. Husain I, Dale OR, Idrisi M. Evaluation of the Herb-Drug Interaction (HDI) Potential of Zingiber officinale and Its Major Phytoconstituents. *J Agric Food Chem* 2023;71(19):7521-34. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c07912
47. Rathore S, Raj Y, Debnath P et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, agrotechnology, and conservation of Inula racemosa Hook f. – A critically endangered medicinal plant of the western Himalaya. *J Ethnopharmacol* 2022;283:114613. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114613
48. Seca AM, Grigore A, Pinto DC, Silva A. The genus Inula and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses. *J Ethnopharmacol* 2014;154(2):286-310. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.010
49. Vadnere GP, Gaud RS, Singhai AK, Somani RS. Effect of Inula racemosa root extract on various aspects of asthma. *Pharmacologyonline* 2009;(2):84-94.
50. Sekhar AV, Gandhi DN, Rao MN, Rawal UD. An experimental and clinical reevaluation of anti-asthmatic potentialities of devadaru compound (dc). *Indian J Physiol Pharmacol* 2003;47(1):101-7.
51. Firdous Q, Bhat M, Masoodi M. Ethnopharmacology, Phytochemistry and Biological activity of Inula racemosa Hook: A Review. *Int J Res Ayurveda Pharmacy* 2018;(9). DOI: 10.7897/2277-4343.09120
52. Wangchuk P, Jamtsho T. Inula racemosa Hook. f. Pushkarmool: Its Ethnobotanical Uses, Phytochemicals, and Pharmacological Activities. In: A. Sharma, G.A. Nayik (eds). *Immunity Boosting Medicinal Plants of the Western Himalayas*. Springer, Singapore, 2023. DOI: 10.1007/978-981-19-9501-9_11
53. Jaiswal R, Mutreja V, Sohal H, Sharma A. A review on current status of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and conservation of Inula racemosa Hook. f. *Materials Today: Proceedings* 2022;68(4):842-7. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.06.261
54. Khan A, Shah RD, Pallear S. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of Ethanolic extracts of Inula racemosa and Albizia amara. *Int J Pharmacognosy Phytochemical Res* 2011;(3):22-7.
55. Arumugam P, Murugan M, Thangaraj N. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of aqueous extract obtained from root powder of Inula racemosa Hook. f. *J Med Plant Res* 2012;6(14):2801-6. DOI: 10.5897/JMPR11.119
56. Kumar C, Kumar A, Nalli Y et al. Design, synthesis and biological evaluation of alantolactone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Med Chem Res* 2019;(28):849-56. DOI: 10.1007/s00044-019-02337-1
57. Lim HS, Jin SE, Kim OS et al. Alantolactone from Saussurea lappa exerts antiinflammatory effects by inhibiting chemokine production and STAT1 phosphorylation in TNF- α and IFN- γ -induced in HaCaT cells. *Phytother Res* 2015;(29):1088-96. DOI: 10.1002/ptr.5354
58. Chun J, Choi RJ, Khan S et al. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF- κ B, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2012;14(4):375-83. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.011
59. Salil S, Bhupinder A, Basheer A. Antioxidant Properties Of Inula Racemosa, A Traditional Herbal Medicine 40. *Internet J Pharmacol* 2012;10(1). DOI: 10.5580/A1434
60. Lateef R, Bhat KA, Chandra S, Banday JA. Antioxidant activity of chloroform extract of inula racemosa from Kashmir Himalayas. *Chemistry J* 2018;1(2):179-85.
61. Sharma V, Hem K, Sharma D et al. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of Inula racemosa Hook. F. *J Nat Prod Resour* 2016;(2):40-6.
62. Lokhande PD, Gawai KR, Kodam KM et al. Antibacterial Activity of Isolated Constituents and Extract of Roots of Inula racemosa. *Res J Med Plants* 2007;(1):7-12.
63. Amorim MHR, Costa RMG, Lopes C, Bastos MMSM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 2013;43(7):559-79. DOI: 10.3109/10408444.2013.813905
64. Rathore S, Raj Y, Debnath P et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, agrotechnology, and conservation of Inula racemosa Hook f. – A critically endangered medicinal plant of the western Himalaya. *J Ethnopharmacol* 2022;(283):114613. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114613
65. Kalachaveedu M, Raghavan D, Telapolu S et al. Phytoestrogenic effect of Inula racemosa Hook f–A cardioprotective root drug in traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 2018;(210):408-16. DOI: 10.1016/j.jep.2017.09.001
66. Nisar T, Iqbal M, Raza A et al. Estimation of Total Phenolics and Free Radical Scavenging of Turmeric (Curcuma longa). *Environ Sci* 2015;15(7):1272-7.
67. Khalandar SD, Adithya TN, Basha SJ et al. A current review on Curcuma Longa linn. Plant. *Int J Pharmaceutical Chem Biol Sci* 2018;8(1):68-73.
68. Boskabady MH, Shakeri F, Naghdi F. The Effects of Curcuma Longa L. and its Constituents in Respiratory Disorders and Molecular Mechanisms of Their Action. *Studies Natural Products Chemistry. Chapter 7*. 2020;(68):239-69. DOI: 10.1016/b978-0-12-817905-5.00007-x
69. Sharma P, Rani N, Sharma V, Garg M. An Overview of Pharmacological Potential of Curcuma longa. *Curr Traditional Med* 2023;(10). DOI: 10.2174/2215083810666230329222554
70. Kim J, Jeong SW, Quan H et al. Effect of curcumin (Curcuma longa extract) on LPS-induced acute lung injury is mediated by the activation of AMPK. *J Anesth* 2016;(30):100-8. DOI: 10.1007/s00540-015-2073-1
71. Xu F, Diao R, Liu J et al. Curcumin attenuates staphylococcus aureus-induced acute lung injury. *Clin Respir J* 2015;9(1):87-97. DOI: 10.1111/crj.12113. Erratum in: *Clin Respir J* 2019;13(5):338. DOI: 10.1111/crj.13017
72. Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during Klebsiella pneumoniae B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 4):429-37. DOI: 10.1099/jmm.0.016873-0
73. Yang XX, Li CM, Li YF et al. Synergistic antiviral effect of curcumin functionalized graphene oxide against respiratory syncytial virus infection. *Nanoscale* 2017;(9):16086-92. DOI: 10.1039/C7NR06520E
74. Han S, Xu J, Guo X, Huang M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45(1):84-93. DOI: 10.1111/1440-1681.12848
75. Amadi S, Mehrabi Z, Zare M et al. Efficacy of Nanocurcumin as an Add-On Treatment for Patients Hospitalized with COVID-19: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Int J Clin Practice* 2023;(5734675). DOI: 10.1155/2023/5734675
76. Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;89(Pt B):107088. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107088
77. Emami B, Shakeri F, Ghorani V, Boskabady MH. Relaxant effect of Curcuma longa on rat tracheal smooth muscle and its possible mechanisms. *Pharm Biol* 2017;55(1):2248-58. DOI: 10.1080/13880209.2017.1400079
78. Subhashini, Chauhan PS, Kumari S et al. Intranasal curcumin and its evaluation in murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2013;17(3):733-43. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.08.008
79. Abidi A, Gupta S, Agarwal M et al. Evaluation of Efficacy of Curcumin as an Add-on therapy in Patients of Bronchial Asthma. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):HC19-24. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9273.4705
80. Abbas S, Abdulridha M, Shafek M. Effect of Curcumin Supplement on Pulmonary Functions, Total and Differential White Blood Cell Count, Serum Level of Leptin and Body Mass Index in a Sample of Iraqi Patients with Chronic Bronchial Asthma. *Al Mustansiriyah J Pharmaceutical Sci* 2019;19(2):47-58. DOI: 10.32947/ajps.19.02.00403
81. Fuloria S, Mehta J, Chandel A et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol* 2022;13:820806. DOI: 10.3389/fphar.2022.820806
82. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (Curcuma Longa) and its Major Constituent (Curcumin) as Nontoxic and Safe Substances: Review. *Phytother Res* 2018;32(6):985-95. DOI: 10.1002/ptr.6054
83. Manvitha K, Bidya B. Aloe vera: a wonder plant its history, cultivation and medicinal uses. *J Pharmacognosy Phytochemistry* 2014;(2):85-8.
84. Kar SK, Bera TK. Phytochemical constituents of Aloe Vera and their multifunctional properties: a comprehensive review. *IJPSR* 2018;9(4):1416-23. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(4).1416-23
85. Vazquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *J Ethnopharmacol* 1996;(55):69-75.
86. Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;(19):521-7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x
87. Vijayalakshmi D, Dhandapani R, Jayaveni S et al. In vitro anti-inflammatory activity of Aloe vera by down regulation of MMP-9 in peripheral blood mononuclear cells. *J Ethnopharmacol* 2012;141(1):542-6. DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.04
88. Heř M, Dziedzic K, Górecka D et al. Jędrusek-Golińska A, Gujska E. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review. *Plant Foods Hum Nutr* 2019;74(3):255-65. DOI: 10.1007/s11130-019-00747-5
89. Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe Barbadensis (Miller), Aloe vera. *J Environ Sci Health* 2006;(24):103-54. DOI: 10.1080/10590500600614303
90. Banik S, Amit BS. Phytochemistry, health benefits and toxicological profile of aloe. *J Pharmacognosy Phytochemistry* 2019;8(3):4499-506.

91. Agarry OO, Olaleye MT, Michael CO. Comparative antimicrobial activities of Aloe vera gel and leaf. *Afr J Biotechnol* 2005;(4):1413-4. DOI: 10.4314/ajb.v4i12.71436
92. Nalimu F, Oloro J, Kahwa I, Ogwang PE. Review on the phytochemistry and toxicological profiles of Aloe vera and Aloe ferox. *Futur J Pharm Sci* 2021;7(1):145. DOI: 10.1186/s43094-021-00296-2
93. Gutierrez RM, Gonzalez AM, Hoyo-Vadillo C. Alkaloids from piper: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(2):163-93. DOI: 10.2174/138955713804805148
94. Andriana Y, Xuan TD, Quy TN et al. Biological Activities and Chemical Constituents of Essential Oils from Piper cubeba Bojer and Piper nigrum L. *Molecules* 2019;24(10):1876. DOI: 10.3390/molecules24101876
95. Yam J, Schaab A, Kreuter M, Drewe J. Piper cubeba demonstrates anti-estrogenic and anti-inflammatory properties. *Planta Med* 2008;74(2):142-6. DOI: 10.1055/s-2008-1034290
96. Perazzo FF, Rodrigues IV, Maistro EL et al. Anti-inflammatory and analgesic evaluation of hydroalcoholic extract and fractions from seeds of Piper cubeba L. (Piperaceae). *Pharmacognosy J* 2013;5(1):13-6. DOI: 10.1016/j.phcgj.2012.12.001
97. Lima TC, Lucarini R, Volpe AC et al. In vivo and in silico anti-inflammatory mechanism of action of the semisynthetic (-)-cubebin derivatives (-)-hinokinin and (-)-O-benzylcubebin. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(2):176-9. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.11.081
98. Dwita LP, Iwo MI, Mauludin R, Elfahmi. Neuroprotective potential of lignan-rich fraction of Piper cubeba L. by improving antioxidant capacity in the rat's brain. *Braz J Biol* 2023;(82):e266573. DOI: 10.1590/1519-6984.266573
99. Alminderej F, Bakari S, Almundarij TI et al. Antioxidant Activities of a New Chemotype of Piper cubeba L. Fruit Essential Oil (Methyleugenol/Eugenol): In Silico Molecular Docking and ADMET Studies. *Plants (Basel)* 2020;9(11):1534. DOI: 10.3390/plants9111534
100. Akshita C, Vijay BV, Praveen D. Evaluation of phytochemical screening and antimicrobial efficacy of Mesua ferrea and Piper cubeba fruit extracts against multidrug-resistant bacteria. *Pharmacophore* 2020;(11):15-20.
101. AHIRRAO P, Tambat R, Chandan N et al. MsrA Efflux Pump Inhibitory Activity of Piper cubeba L.f. and its Phytoconstituents against Staphylococcus aureus RN4220. *Chem Biodivers* 2020;17(8):e2000144. DOI: 10.1002/cbdv.202000144
102. Alharbi NS, Khaled JM, Alzaharni KE et al. Effects of Piper cubeba L. essential oil on methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an AFM and TEM study. *J Mol Recognit* 2017;30(1). DOI: 10.1002/jmr.2564
103. Usia T, Watabe T, Kadota S et al. Potent CYP3A4 inhibitory constituents of Piper cubeba. *J Nat Prod* 2005;68(1):64-8. DOI: 10.1021/np0401765
104. Deb A, Barua S, Das B. Pharmacological activities of Baheda (Terminalia bellerica): a review. *J Pharmacognosy Phytochem* 2016;5(1):194-7.
105. Motamarri Saraswathi N, Karthikeyan M, Kannan M, Rajasekar S. Terminalia bellerica, Roxb. – a phytopharmacological review. *Int J Res Pharmaceutical Biomed Sci* 2012;3(1):96-100.
106. Gilani AH, Khan AU, Ali T, Ajmal S. Mechanisms underlying the anti-spasmodic and bronchodilatory properties of Terminalia bellerica fruit. *J Ethnopharmacol* 2008;116(3):528-38. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.006
107. Elizabeth KM. Antimicrobial activity of Terminalia bellerica. *Indian J Clin Biochem* 2005;20(2):150-3. DOI: 10.1007/BF02867416
108. Tandon G. Beta lactamase Inhibitors from Indigenous Herbs and Spices. *Res J Pharmaceutical Biol Chem Sci* 2014;(5):275-85.
109. Dharmaratne MPJ, Manoraj A, Thevanesam V et al. Terminalia bellerica fruit extracts: in-vitro antibacterial activity against selected multidrug-resistant bacteria, radical scavenging activity and cytotoxicity study on BHK-21 cells. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):325. DOI: 10.1186/s12906-018-2382-7
110. Nampoothiri SV, Binil RSS, Prathapan A et al. In vitro antioxidant activities of the methanol extract and its different solvent fractions obtained from the fruit pericarp of Terminalia bellerica. *Nat Prod Res* 2011;(25):277-87. DOI: 10.1080/14786419.2010.482053
111. Tanaka M, Kishimoto Y, Sasaki M et al. Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. Extract and Gallic Acid Attenuate LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress via MAPK/NF- κ B and Akt/AMPK/Nrf2 Pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2018;(2018): 9364364. DOI: 10.1155/2018/9364364
112. Jayesh K, Helen LR, Vysakh A et al. Ethyl acetate fraction of Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. fruits inhibits proinflammatory mediators via down regulating nuclear factor- κ B in LPS stimulated Raw 264.7 cells. *Biomed Pharmacother* 2017;(95):1654-60. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.080
113. Saraphanchotiwitthaya A, Sripalakit P, Ingkaninan K. Effects of Terminalia bellerica Roxb. methanolic extract on mouse immune response in vitro. *Mj Int J Sci Tech* 2008;2(2): 400-7.
114. Thanabhorn S, Jaijoy K, Thamaree S, Ingkaninan K. Acute and sub-acute toxicity of the ethanolic extract from the fruits of Terminalia bellerica. *Mahidol Univ J Pharm Sci* 2006;(33):23-30.
115. Sireeratawong S, Jaijoy K, Panunto W et al. Soonthornchareonnon N. Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of Terminalia bellerica (Gaertn.) Roxb. In Spargue-Dawley rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2012;10(2):223-31. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i2.6
116. Bano N, Ahmed A, Tanveer M et al. Pharmacological Evaluation of Ocimum sanctum. *J Bioequiv Availab* 2017;9(3):387-92. DOI: 10.4172/jbb.1000330
117. Singh D, Chaudhuri PK. A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (Ocimum sanctum L.). *Industrial Crops Prod* 2018;(118):367-82. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.03.048
118. Siva M, Shanmugam KR, Shanmugam B et al. Ocimum sanctum: a review on the pharmacological properties. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016;5(3):558-65. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20161491
119. Kumar A, Agarwal K, Maurya AK et al. Pharmacological and phytochemical evaluation of Ocimum sanctum root extracts for its antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities. *Pharmacogn Mag* 2015;11(Suppl.1):S217-24. DOI: 10.4103/0973-1296.157743
120. Kelm MA, Nair MG, Strasburg GM, DeWitt DL. Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory phenolic compounds from Ocimum sanctum Linn. *Phytochemistry* 2000;7(1):7-13. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80015-X
121. Koroch A, Juliani H, Sims C, Simon J. Antioxidant activity, total phenolics, and rosmarinic acid content in different basil (Ocimum spp.). *Israel J Plant Sci* 2010;(58):191-5. DOI: 10.1560/IJPS.58.3-4.191
122. Subramanian M, Chintalwar GJ, Chattopadhyay S. Antioxidant and radioprotective properties of an Ocimum sanctum polysaccharide. *Redox Rep* 2005;10(5):257-64. DOI: 10.1179/135100005X70206
123. Ali H, Dixit S. In vitro antimicrobial activity of flavanoids of Ocimum sanctum with synergistic effect of their combined form. *Asian Pacific J Tropical Dis* 2012;(2):S396-S398. DOI: 10.1016/s2222-1808(12)60189-3
124. Melo RS, Albuquerque Azevedo AM, Gomes Pereira AM. Chemical Composition and Antimicrobial Effectiveness of Ocimum gratissimum L. Essential Oil Against Multidrug-Resistant Isolates of Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Molecules* 2019;24(21):3864. DOI: 10.3390/molecules24213864
125. Ghoke SS, Sood R, Kumar N et al. Evaluation of antiviral activity of Ocimum sanctum and Acacia arabica leaves extracts against H9N2 virus using embryonated chicken egg model. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):174. DOI: 10.1186/s12906-018-2238-1
126. Dashputre NL, Naikwade NS. Preliminary immunomodulatory activity of aqueous and ethanolic leaves extracts of Ocimum basilicum Linn in mice. *Int J Pharm Tech Res* 2010;2(2):1342-9.
127. Das R, Raman R, Saha H, Singh R. Effect of Ocimum sanctum Linn. (Tulsi) extract on the immunity and survival of Labeo rohita (Hamilton) infected with Aeromonas hydrophila. *Aquaculture Res* 2015;(46):1111-21. DOI: 10.1111/are.12264
128. Vaghasiya J, Datani M, Nandkumar K et al. Comparative Evaluation of Alcoholic and Aqueous Extracts of Ocimum Sanctum for Immunomodulatory Activity. *Int J Pharmaceutical Biol Res* 2010;1(1):25-9.
129. Mondal S, Varma S, Bamola VD et al. Double-blinded randomized controlled trial for immunomodulatory effects of Tulsi (Ocimum sanctum Linn.) leaf extract on healthy volunteers. *J Ethnopharmacol* 2011;136(3):452-6. DOI: 10.1016/j.jep.2011.05.012
130. Jamshidi N, Cohen MM. The Clinical Efficacy and Safety of Tulsi in Humans: A Systematic Review of the Literature. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;(2017):9217567. DOI: 10.1155/2017/9217567
131. Sharma V, Hem K, Seth A, Maurya S. Solanum indicum Linn.: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *Curr Res J Pharmaceutical Allied Sci* 2017;(1):1-9.
132. Jayanthi A, Anupam M, Subash CV et al. A Brief Review on Pharmacognosy, Phytochemistry and Therapeutic Potential Of Solanum Indicum L. Used in Indian Systems of Medicine. *Asian J Res Chemistry* 2016;9(3):127-32. DOI: 10.5958/0974-4150.2016.00022.5
133. Iqbal M, Sharma SKS, Hussain MS, Mujahid M. An updated ethnobotany, phytochemical and pharmacological potential of Solanum indicum L. *JDDT* 2022;12(2):160-72. DOI: 10.22270/jddt.v12i2.5385
134. Deb PK, Ghosh R, Chakraverty R et al. Phytochemical and Pharmacological Evaluation of Fruits of Solanum indicum Linn. *Int J Pharm Sci Res* 2014;25(2):28-32.
135. Das N, Ghosh R, Bhakta T, Deb P. Evaluation of In-vitro Antioxidant and Anthelmintic Activity of Solanum indicum Linn. Berries. *Indo Am J Pharmaceutical Res* 2013;(3):4123-30.

136. Srividya AR, Arunkumar A, Cherian B et al. Phytochemical and Antimicrobial studies of *Solanum indicum* leaves. *Anc Sci Life* 2009;29(1):3-5.
137. Raorane C, Gavimat CC, Kulkarni S et al. Antibacterial potentials of *Solanum indicum*, *Solanum xanthocarpum* and *Physalis minima*. *Int J Pharmaceutical Applications* 2012;3(4):414-8.
138. Zhao H, Ren S, Yang H et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Bio-med Pharmacother* 2022;(154):113559. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113559
139. Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* 2013;(96):15-25. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.08.005
140. Cheng H, An X. Cold stimuli, hot topic: An updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation. *Front Immunol* 2022;(13):1023746. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1023746
141. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Климиченко К.Ф. и др. Особенности экспрессии рецептора TRPM8 в респираторном тракте больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(69):19-24. DOI: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
Naumov D.E., Gassan D.A., Klimichenko K.F., et al. Features of TRPM8 receptor expression in the respiratory tract of patients with bronchial asthma. *Bulletin of respiratory physiology and pathology*. 2018;(69):19-24. DOI: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044 (in Russian).
142. Ciaglia T, Vestuto V, Bertamino A et al. On the modulation of TRPM channels: Current perspectives and anticancer therapeutic implications. *Front Oncol* 2023;(12). DOI: 10.3389/fonc.2022.1065935
143. Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G et al. Menthol: a natural analgesic compound. *Neurosci Lett* 2002;322(3):145-8. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02527-7
144. Сафоничева О.Г., Мартыничик С.А. Принципы Аюрведы с позиций междисциплинарного обоснования технологий персонализированной медицины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;10(2):249-52.
Safonicheva O.G., Martynchik S.A. Principles of Ayurveda from the standpoint of interdisciplinary justification of personalized medicine technologies. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;10(2):249-52 (in Russian).
145. Kuang Y, Li B, Fan J et al. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorg Med Chem* 2018;26(1):278-84. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.11.046
146. Желенина Л.А., Незабудкина А.С. Рациональный подход к лечению кашля у детей. *Фарматека*. 2019;26(11):60-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.00-00
Zhelenina L.A., Nezabudkina A.S. Rational approach to the treatment of cough in children. *Pharmateca*. 2019;26(11):60-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.00-00 (in Russian).
147. Иванов В.А., Суздальников А.В., Заплатников А.Л. Рациональное использование средств от кашля при инфекциях органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2006;(19):1368.
Ivanov V.A., Suzdalenkov A.V., Zaplatnikov A.L. Rational use of cough medicines for respiratory infections in children. *RMJ*. 2006;(19):1368 (in Russian).
148. Коротаева М.С., Сидоров А.В., Тихонова И.Г. Этические аспекты фитотерапии. *Медицинская этика*. 2022;10(4):38-42.
Korotaeva M.S., Sidorov A.V., Tikhonova I.G. Ethical aspects of herbal medicine. *Medical Ethics*. 2022;10(4):38-42 (in Russian).
149. Khan AU, Gilani AH. Natural Products Useful in Respiratory Disorders: Focus on Side-Effect Neutralizing Combinations. *Phytother Res* 2015;29(9):1265-85. DOI: 10.1002/ptr.5380
150. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother Res* 2015;29(12):1868-86. DOI: 10.1002/ptr.5487
151. Kim MW, Kang JH, Shin E et al. Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct* 2019;10(9):6088-97. DOI: 10.1039/c9fo01307e
152. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct* 2013;4(6):845-55. DOI: 10.1039/c3fo30337c
153. Gupta A, Kumar R, Bhattacharyya P et al. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review. *Phytomedicine* 2020;(77):153278. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153278
154. Sabbaghzadegan S, Golsorkhi H, Soltani MH et al. Potential protective effects of Aloe vera gel on cardiovascular diseases: A mini-review. *Phytother Res* 2021;35(11):6101-13. DOI: 10.1002/ptr.7219
155. Fakhri S, Patra JK, Das SK et al. Ginger and Heart Health: From Mechanisms to Therapeutics. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14(6):943-59. DOI: 10.2174/1874467213666201209105005
156. Tiwari AK, Gupta PS, Prasad M, Malairajan P. Modulation of *Inula racemosa* Hook Extract on Cardioprotection by Ischemic Preconditioning in Hyperlipidaemic Rats. *J Pharmacopuncture* 2022;25(4):369-81. DOI: 10.3831/KPI.2022.25.4.369
157. Iftkhar A, Hasan IJ, Sarfraz M et al. Nephroprotective Effect of the Leaves of *Aloe barbadensis* (Aloe Vera) against Toxicity Induced by Diclofenac Sodium in Albino Rabbits. *West Indian Med J* 2015;64(5):462-7. DOI: 10.7727/wimj.2016.052
158. Song Z, Fang H, Zhang X et al. Renoprotective Glycoside Derivatives from *Zingiber officinale* (Ginger) Peels. *J Agric Food Chem* 2023;71(41):15170-85. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c05224
159. Drissi B, Mahdi I, Yassir M et al. *Cubeb* (*Piper cubeba* L.f.): A comprehensive review of its botany, phytochemistry, traditional uses, and pharmacological properties. *Front Nutr* 2022;(9):1048520. DOI: 10.3389/fnut.2022.1048520
160. Ullah A, Munir S, Badshah SL et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules* 2020;25(22):5243. DOI: 10.3390/molecules25225243
161. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Принципы выбора средств от кашля при острых респираторных заболеваниях у детей. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005;(1):42-6.
Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. et al. Principles of selection of cough remedies for acute respiratory diseases in children. *Bulletin of pediatric pharmacology and nutrition*. 2005;(1):42-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоров Александр Вячеславович – д-р мед. наук, зав. каф. фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ, гл. науч. сотр. Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: alekssidorov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1111-2441;
SPIN-код: 5258-9555

Лилеева Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц., зав. базовой каф. инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ.
E-mail: elileeva2006@yandex.ru

Поступила в редакцию: 22.08.2024

Поступила после рецензирования: 27.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr V. Sidorov – Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alekssidorov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-1111-2441; SPIN code: 5258-9555

Elena G. Lileeva – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: elileeva2006@yandex.ru

Received: 22.08.2024

Revised: 27.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Универсальное лечение

непродуктивного и

малопродуктивного¹ кашля²



Синергизм действия 10 трав: отхаркивающее, муко- и бронхолитическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действия²



Фитоинжиниринг – сила науки и природы в одном флаконе³



89% мам довольны результатом лечения ребенка сиропом Доктор Мом^{®4}



НОВЫЙ ДИЗАЙН УПАКОВКИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ



1. Кашель с трудноотделяемой макротой.
2. Согласно инструкции по применению.
3. Доктор MOM[®] сироп производится с использованием современных технологий (engineering англ. — инженерия), которые позволяют раскрыть потенциал растений, входящих в его состав (phyto др. греческий — растение), т.е. «создан на основе идей фитоинжиниринга».
4. По результатам исследования MAR CONSULT, ноябрь-декабрь 2023г. Выборка: 152 респондента, мамы 18-65 лет с детьми 3-18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ООО «ДжейТНЛ», 121614, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Крылатское,
ул. Крылатская, д. 17, к. 3. Июнь 2024 г. RU-DCM-2400071

Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

IV ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

1–2 ноября 2024 года

Уважаемые коллеги!

1–2 ноября 2024 года в очном формате состоится

IV Ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Евразийская Федерация детских докторов

Научная программа

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо **до 1 сентября 2024 года** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конференции

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России

С **1 сентября 2024 года** также будет открыта электронная регистрация на сайте www.vip.congress-infection.ru для дистанционного участия в работе конференции

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **10 сентября 2024 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются

Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Технический организатор



www.med-congress.ru

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

IV МОСКОВСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

22-23
октября
2024

Москва,
ул. Б. Акиманка, 24,
ГК «Президент-Отель»
www.cardiomoscow.ru

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IV Московском конгрессе кардиологов 2024!

По сложившейся традиции в работе конгресса примут участие ведущие российские и зарубежные специалисты в области кардиологии и смежных дисциплин. В рамках конгресса пройдут мастер-классы и интерактивные семинары, состоится конкурс клинических случаев. Победители получат дипломы и памятные призы.

ЖДЕМ ВАС НА КОНГРЕССЕ!

Елена Васильева,
председатель оргкомитета,
профессор, главный кардиолог ДЗ г. Москвы

Подробнее на www.cardiomoscow.ru

Организаторы

Департамент здравоохранения
города Москвы

Центр атеротромбоза
ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ

Университетская клиника кардиологии
Российского Университета Медицины
Минздрава России

Конгресс проходит под патронатом Российского кардиологического общества, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.



X ФОРУМ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ РОССИИ

forum.childsurgeon.ru | radh.ru

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
МОСКВА / 23-26 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА

Формат проведения:
гибридный (очно с трансляцией)

Очные заседания:
залы конгресс-центра
отеля «Вега Измайлово»

VEGA
HOTEL & CONVENTION
CENTER

Осенью состоится крупнейшее ежегодное мероприятие, организуемое Российской ассоциацией детских хирургов с 2002 года – X форум детских хирургов России с международным участием.

23 ОКТЯБРЯ. ВПЕРВЫЕ!
Организован префорум:
«Пороки грудной стенки и их лечение».

24-26 ОКТЯБРЯ. В рамках форума пройдут: пленарное заседание, вручение премии имени С.Д. Терновского, видеосессия «Как я это делаю», симпозиумы и круглые столы, рабочее совещание главных специалистов, конкурс молодых учёных, дискуссионные столы, мастер-классы и другие мероприятия.

ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ И КРУГЛЫХ СТОЛОВ:

- абдоминальная хирургия
- торакальная хирургия
- хирургия новорождённых
- колопроктология
- сосудистая хирургия
- хирургическая инфекция
- урология-андрология
- комбустиология и лечение ран
- травматология-ортопедия
- реконструктивно-пластическая хирургия

ТРАНСЛЯЦИЯ ОНЛАЙН:
после регистрации на сайте
<https://forum.childsurgeon.ru/>

КОНТАКТЫ ОРГКОМИТЕТА
Российская ассоциация
детских хирургов:
123001, Москва,
ул. Садовая-Кудринская, д. 15
Детская больница №13
им. Н.Ф. Филатова.

СЕКРЕТАРИАТ РАДХ
Олег Сергеевич Горбачев
☎ +7 499 254 2917
✉ raps@telemednet.ru

КООРДИНАТОР ФОРУМА
Сергей Германович Суворов
☎ +7 495 258 2570
✉ forum@childsurgeon.ru

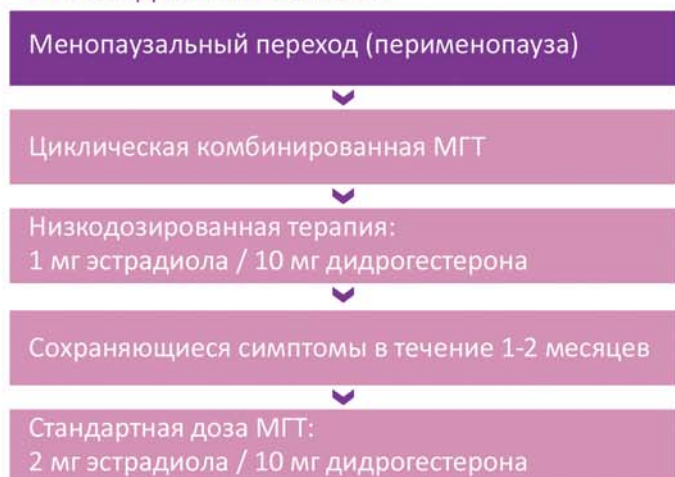


Подробная информация о программе форума, условиях проведения и размещения участников на сайте
<https://forum.childsurgeon.ru/>

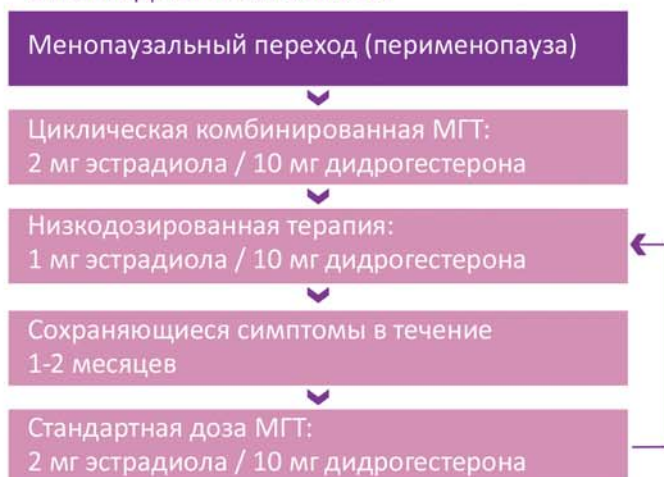
Образовательное мероприятие будет подано на аккредитацию НМО

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМENOПАЗУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*1

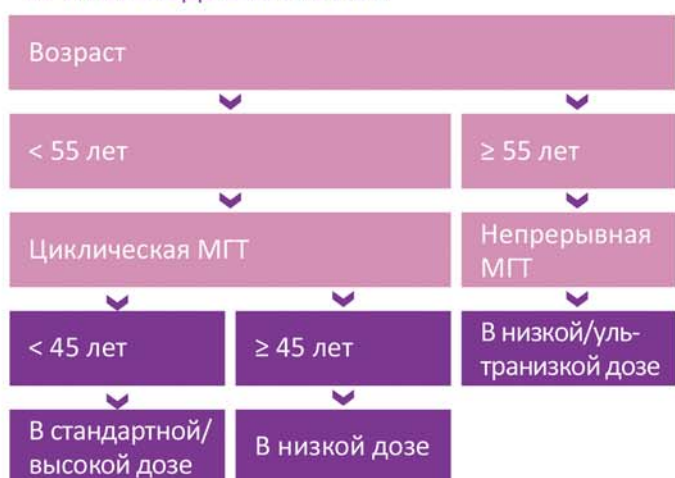
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



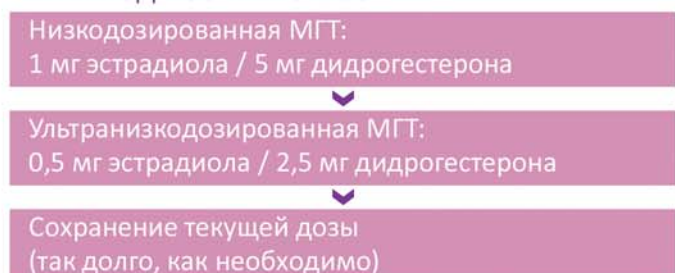
АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



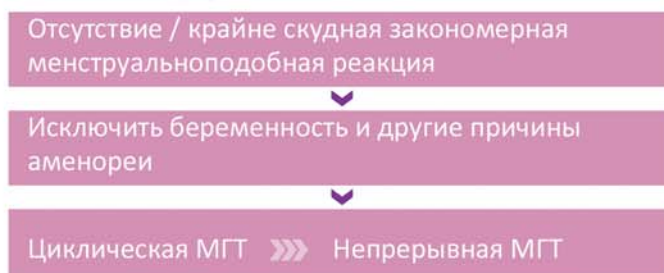
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

* Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов;

РАМ — Российская ассоциация по менопаузе; АГЭ — Ассоциация гинекологов-эндокринологов; РАОП — Российская ассоциация по остеопорозу.

1. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы.

Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП/ под ред. В. Н. Серова, С. В. Юрениной. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 210-221».

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

RUS2316882 (v1.0)

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE™

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

