



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 3

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials are
those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
March 31, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белюсова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялков А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Цереброваскулярные заболевания

- Путилина М.В.
Персонализированный подход к коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями 13

Головная боль и головокружение

- Табеева Г.Р., Ковальчук Н.А.
Триптаны: особенности выбора таргетной терапии мигрени 20
- Нестеровский Ю.Е.
Коморбидность мигрени и дефицита магния: возможности диагностики и лечения 28
- Дума С.Н., Тимощенко О.В.
Применение препарата Вертигохель у пациентов с головокружением на фоне хронической ишемии головного мозга (результаты исследования) 36
- Зайцева О.В., Лацинова А.Л., Баскова Т.Г.
Вестибулярная мигрень глазами отоневролога 46
- Пилипенко В.В., Воскресенская О.Н., Табеева Г.Р., Сергеев А.В.
Клинико-анамнестические факторы хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли 54

Когнитивные расстройства

- Бельская Г.Н., Аронов П.В.
Как сохранить когнитивное и ментальное здоровье при недостаточности мозгового кровообращения 62
- Хабилов Ф.А., Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С., Хайбуллина Д.Х.
Диагностика и терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга 71

Терапия боли

- Путилина М.В.
Боль в спине у пожилых пациентов с локомоторным синдромом: фокус на эффективность и безопасность 82
- Ермилова Е.В., Воскресенская О.Н., Набиев Ш.Р.
Клинико-радиологические характеристики центрального болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга 90
- Каракулова Ю.В., Шишкина Е.С., Троегубова Л.А.
Сложности дифференциальной диагностики фибромиалгии 96

Нервно-психические расстройства

- Яковлева Е.В., Корабельникова Е.А.
Нарушения сна при паническом расстройстве 103
- Сиволап Ю.П., Портнова А.А.
Лечение тревоги: обновленные возможности 111

Детская неврология

- Есин О.Р., Маштакова А.И., Есин Р.Г.
ГАМКергическая система – физиологическая роль и клиническое значение 118

Ревматология

- Юрьева С.В., Диденко Г.В., Молокова Э.Ю., Султанова Д.М., Колбасенко А.С., Лапшина А.В., Юрьева А.И.
Укус сколопендры в Крыму (клиническое наблюдение) 128
- Башкова И.Б., Бусалаева Е.И.
Возможности оптимизации терапии при метаболическом фенотипе остеоартрита 134

Практика

- Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Плотникова Н.А., Литвинова С.В., Филиппова Т.В.
Стресс-индуцированные реакции в практике врача первичного звена 145

Content

News, discoveries and events	7
Cerebrovascular diseases	
Putilina M.V. A personalized approach to the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases	13
Headache and dizziness	
Tabeeva G.R., Kovalchuk N.A. Triptans: Features of the choice of targeted migraine therapy	20
Nesterovskiy Yu.E. Comorbidity of migraine and magnesium deficiency: Limitations of diagnosis and treatment	28
Duma S.N., Timoshchenko O.V. Use of Vertigoheel in patients with dizziness due to chronic cerebral ischemia (research results)	36
Zaytseva O.V., Latsinova A.L., Baskova T.G. Otoneurologist's impression of vestibular migraine	46
Pilipenko V.V., Voskresenskaya O.N., Tabeeva G.R., Sergeev A.V. Clinical and anamnestic factors of chronic migraine and drug-induced headache	54
Cognitive Disorders	
Belskaya G.N., Aronov P.V. How to preserve cognitive and mental health in case of cerebral circulatory insufficiency	62
Khabirov F.A., Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S., Khaibullina D.Kh. Diagnosis and therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia	71
Pain therapy	
Putilina M.V. Back pain in elderly patients with locomotive syndrome: Focus on efficacy and safety	82
Ermilova E.V., Voskresenskaya O.N., Nabiev Sh.R. Clinical and radiological characteristics of central pain in demyelinating diseases with spinal cord lesions	90
Karakulova Yu.V., Shishkina E.S., Troegubova L.A. Difficulties of differential diagnosis of fibromyalgia	96
Neuropsychiatric disorders	
Yakovleva E.V., Korabelnikova E.A. Sleep disturbance in panic disorder	103
Sivolap Yu.P., Portnova A.A. Anxiety treatment: Updated options	111
Child neurology	
Esin O.R., Mashtakova A.I., Esin R.G. GABAergic system – physiological role and clinical significance	118
Rheumatology	
Yurieva S.V., Didenko G.V., Molokova E.Yu., Sultanova D.M., Kolbasenko A.S., Lapshina A.V., Yureva A.I. Scolopendra bite in Crimea (clinical observation)	128
Bashkova I.B., Busalaeva E.I. Opportunities for optimizing therapy in the metabolic phenotype of osteoarthritis	134
Practice	
Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Plotnikova N.A., Litvinova S.V., Filippova T.V. Stress-induced conditions in the practice of primary care physicians	145

Персонализированный подход к коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Роль повреждения эндотелия как основного патологического механизма ряда заболеваний изучена давно, но в условиях выявления новых факторов риска ЦВЗ (вирусов, генетических мутаций, врожденных дисплазий, аутоиммунных заболеваний) становится актуальной проблема персонализированной церебропротекции с учетом возраста и состояния эндотелия. В настоящее время доказана этапность и возраст-зависимость развития эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальное старение – предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем оно может проявляться в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидности как в сторону вазоконстрикции и протромботических изменений, так и в сторону потери ауторегуляции, вазодилатации и активации окислительного стресса, изменения концентрации глюкозы, липидов и инфильтрации иммунных клеток. Соответственно, и медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия должна быть персонализированной, возраст-ориентированной. Назначение препаратов никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, в т. ч. комбинированных с экстрактом гинкго билоба, может быть рассмотрено как модель выбора коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. У молодых пациентов дисфункция эндотелия коррелирует с изменениями артериального давления (АД) (колебания от высоких до низких значений и наоборот), выраженной астенией, головными болями, легкими когнитивными и вегетативными расстройствами, поэтому на начальном этапе отдается предпочтение фиксированной комбинации никотиноил гамма-аминомасляной кислоты с экстрактом гинкго билоба. У пациентов среднего и старшего возраста с длительной артериальной гипертензией (АГ), острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) целесообразно начинать терапию с парентеральных форм никотиноил гамма-аминомасляной кислоты с последующим переходом на прием внутрь, что обеспечит пролонгированное действие и более выраженный терапевтический эффект.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астенические расстройства, головная боль, когнитивные нарушения, маркеры эндотелиальной дисфункции, церебропротекция

Для цитирования: Путилина МВ. Персонализированный подход к коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2025;19(3):13–18. <https://doi.org/10.21518/ms2025-081>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A personalized approach to the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The role of endothelial damage as the main pathological mechanism of a number of diseases has been studied for a long time, but in the context of identifying new risk factors for CVD (viruses, genetic mutations, congenital dysplasia, autoimmune diseases), the problem of personalized cerebroprotection, taking into account the age and state of the endothelium, becomes relevant. Currently, the stage and age dependence of the development of endothelial dysfunction has been proven. Endothelial aging is a predictor of the development of cardiovascular diseases, and it can manifest itself depending on the patient's age and the presence of comorbidity both in the direction of vasoconstriction and prothrombotic changes, and in the direction of loss of autoregulation of vasodilation and activation of oxidative stress, changes in the concentration of glucose, lipids and immune cell infiltration. Accordingly, drug correction of endothelial dysfunction should be personalized, age-oriented. The use of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid preparations, including those combined with Ginkgo Biloba extract, can be considered as a model for choosing the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases. In young patients, the onset of endothelial dysfunction is characterized by changes in blood pressure (fluctuations from high to low numbers and vice versa), severe asthenia, headaches, mild cognitive and autonomic disorders, so at the initial stage, preference is given to a fixed combination of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid with Ginkgo Biloba extract. In middle-aged and older

patients with a long history of hypertension, stroke, and TIA in the anamnesis, it is advisable to begin therapy with parenteral forms of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, followed by oral administration, which will provide a prolonged effect and a more pronounced therapeutic effect.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenic disorders, headache, cognitive impairment, markers of endothelial dysfunction, cerebroprotection

For citation: Putilina MV. A personalized approach to the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-081>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мировые демографические исследования за последние 10 лет изменили представления о структуре населения планеты: до 2054 г. рост численности людей в возрасте старше 65 лет достигнет 2,2 млрд человек, а прирост населения молодого возраста увеличится на 1,4 млрд¹. В реальной клинической практике это коррелирует с повышением удельного веса ряда заболеваний, в т. ч. метаболического характера [1, 2]. Характерно, что с 2000 по 2019 г. отмечается рост распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, метаболического синдрома. Наибольшая частота зарегистрирована в странах с высоким социально-демографическим уровнем [2]. Пандемия новой коронавирусной инфекции усугубила негативный прогноз по росту смертности от неинфекционных причин, причем в равной мере это относится как к острому периоду, так и к постковидному синдрому [3, 4]. Более 65 млн человек в мире имеют симптомы постковидного синдрома, причем время, прошедшее после острой фазы, может колебаться от 12 нед. до 2 лет [5]. В то же время в популяции постоянно фиксируются вспышки новых или уже зарегистрированных штаммов вируса SARS-CoV-2 [6]. В мире на май 2024 г. выявлено более 750 млн случаев и ≈7,5 млн смертей [4], что коррелирует с нарастанием частоты нарушений памяти, внимания. Эти состояния, особенно у молодых пациентов, требуют пристального внимания и возможной медицинской коррекции с учетом патогенеза повреждения нейроваскулярной единицы. Роль повреждения эндотелия как основного патологического механизма ряда заболеваний изучена давно, но в условиях выявления новых факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (вирусов, генетических мутаций, врожденных дисплазий, аутоиммунных заболеваний) становится актуальной проблема персонифицируемой церебропротекции с учетом возраста и состояния эндотелия [5]. Церебропротекция – термин, включающий в себя воздействие на все компоненты нейроваскулярной единицы: васкулопротекцию, глиопротекцию, нейропротекцию.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК СИСТЕМНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Дисфункция эндотелия – системное повреждение с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и другими клиническими проявлениями (офтальмологическими,

нефрологическими) [7–9]. Недавно появившиеся данные расширили понимание этапности каскада патофизиологических изменений в эндотелии, что, вероятно, может способствовать персонализации выбора стратегии терапии [7, 8]. Нарушенная эндотелий-зависимая вазодилатация всегда коррелирует с эндотелиальной активацией других маркеров, таких как провоспалительный, прокоагуляционный, пролиферативный, на фоне усиления оксидативного стресса, секреции адипокинов, эндотелина-1, фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), сниженного уровня оксида азота (NO) [9–11]. Это приводит к изменению их интимы (увеличивается жесткость) и пролиферации гладкомышечных клеток. Нарушается физиологический ламинарный кровоток, что клинически выражается в колебаниях АД, вплоть до развития артериальной гипертензии. В условиях гипоксии для восстановления потребности в кислороде активируется сигнальный путь диацилглицерин/протеиназа C, повышается активность оксидазы НАФДГ и фосфодиэстераз (PDE4 и PDE5) с дальнейшим истощением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Нарушается работа натрий-кальциевого насоса, приводя к снижению адаптивных возможностей нервной системы [11–13]. Активация факторов эндотелиальной адгезии (Е- и Р-селектинов, межклеточной адгезии ICAM-1, сосудистой адгезии (VCAM-1), интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка (СРБ)) стимулирует трансэндотелиальную миграцию тромбоцитов. Воспаление и цитокиновый шторм, тромбоз, связанные с этим гемодинамические изменения, усиливают атерогенез. Нарушения гемодинамики и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к развитию васкулопатий, причем как артериальных, так и венозных [14]. При этом все процессы оказывают повреждающее действие на нейроваскулярную единицу. Повреждения развиваются не одновременно, что обуславливает различную клиническую симптоматику. В настоящее время доказана этапность и возраст-зависимость развития эндотелиальной дисфункции [13]. Эндотелиальное старение – предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем оно может проявляться в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидности как в сторону вазоконстрикции и протромботических изменений, так и в сторону потери ауторегуляции, вазодилатации и активации окислительного стресса, изменения концентрации глюкозы, липидов и инфильтрации иммунных клеток [14, 15]. Соответственно, и медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия должна быть персонифицированной, ориентированной на этапность повреждений и клиническую картину.

¹ World Population Prospects 2024: Summary of Results. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/world-population-prospects-2024-summary-results>.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

У молодых пациентов дебют дисфункции эндотелия характеризуется изменениями АД (колебания от высоких до низких значений и наоборот), выраженной астенией, головными болями, легкими когнитивными и вегетативными расстройствами [16]. Как правило, эти симптомы могут появляться одновременно и иметь прогрессирующее течение, они трудно диагностируются. На этом этапе у пациентов молодого возраста с недлительным анамнезом артериальной гипертензии (до 5 лет) необходимо разорвать порочный круг: вазоконстрикция, нарушение микроциркуляции, микротромбоз, нормализовать когнитивные и вегетативные расстройства. Задача церебропротекции – восстановить целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и оказать позитивный эффект на всю нейроваскулярную единицу. В настоящее время особый акцент делается на глиопротекцию – сохранение астроцитов и олигодендроглии и нейропротекцию (защита нейрона) [17]. В реальной практике при выборе терапии зачастую ориентируются только на адаптационные свойства нейрона, т. е. истинный нейропротекторный эффект, в то же самое время сосудистые компоненты (васкулопротекция), особенно венозный компонент, остаются недооцененными. У пациента молодого часто нарушения венозного оттока выходят на первый план [18, 19]. Нарушения венозного оттока до сих пор остаются дискуссионной темой, т. к. нет четких критериев диагностики. Они могут быть вызваны как экстракраниальными (сдавление вен спазмированными шейными мышцами), так и интракраниальными (дисплазии синусов, микротромбозы) факторами. У женщин с аменореей и дисменореей, бесплодием, ранней менопаузой увеличивается риск венозных тромбозов из-за нарушенной врожденной системы гемостаза [18, 19]. Клинические рекомендации созданы только для определенных нозологий: антифосфолипидного синдрома (АФС), тромбофилии, церебральных венозных тромбозов. В них не прописано симптоматического лечения артериальной гипертензии, головных болей (вторичных), нарушений сна, астении. Получается, что лечение одного конкретного пациента надо проводить в соответствии с 2–3 клиническими рекомендациями при условии четко поставленного диагноза. Такая терапия может создавать риск полипрагмазии, вызывать отрицательные межлекарственные взаимоотношения (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антикоагулянты) и в конечном счете быть малоэффективной, поскольку те же антикоагулянты не обладают ангиопротективным эффектом. При выраженной инсомнии добавляются гипнотики, при тревоге – анксиолитики. И таким образом, возрастает фармакологическая нагрузка, снижается уровень приверженности к терапии [20]. Для молодых пациентов целесообразно использовать фиксированные комбинации лекарственных средств (ЛС), например, Пикамилон® Гинкго (ОАО «Фармстандарт-УФАСВита»), который содержит экстракт листьев Гинкго двулопастного (ЭГБ) 40,0 мг и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту 20,0 мг. Он относится

к группе комбинированных препаратов, обладающих взаимным синергическим эффектом [21, 22]. Экстракт Гинкго Билоба (ЭГБ), благодаря наличию большого количества биологически активных веществ, обладает собственным антиоксидантным, ангиопротективным, нейропротективным, умеренным антиагрегантным эффектами [23]. Хорошо изучены его корригирующее влияние на когнитивные функции, антиастеническое действие [24]. У пациентов молодого возраста важно еще и предупредить прогрессирование АГ, достичь стабилизации значений АД. Так как приверженность к лечению в этой возрастной группе очень низкая, а многие вообще не знают своих значений АД и обращаются к врачу или принимают таблетки только при ухудшении состояния, важно использовать свойство ЭГБ предотвращать повышение систолического и диастолического АД в стрессовом состоянии (не влияя на частоту сердечных сокращений) [25]. Гипотензивный эффект реализуется за счет ингибирования оксида азота в почках, снижения уровня интерлейкинов IL-6, фактора некроза опухоли (TNF) и других медиаторов воспаления, увеличения внутриклеточных уровней Са. Эти процессы можно охарактеризовать как эндотелий-зависимую вазодилатацию [25]. ЭГБ – универсальный эндотелиопротектор с доказанным венозотоническим эффектом [25, 26]. Задача врача у молодых пациентов с начальным этапом эндотелиальной дисфункции максимально воздействовать на весь каскад патофизиологических процессов. Монотерапией это сделать не всегда возможно, т. к. часто на первый план выходят жалобы, связанные с нейромедиаторным дисбалансом, особенно с нарушением в системе ГАМК. По результатам многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке клинической эффективности препарата Пикамилон® Гинкго и препарата Гинкго Билоба отмечено превосходство фиксированной комбинации над монотерапией в коррекции когнитивных додементных нарушений, особенно при наличии АГ [27–29].

Пикамилон® Гинкго – вспомогательная терапия расстройств внимания и ухудшения памяти. Очень важно для достижения эффекта соблюдать правила назначения: по 1 капсуле три раза в сутки, курсом 3 мес.²

Усиление хронического воспаления по мере старения приводит к более выраженной деградации эндотелиальных клеток и периваскулярных нейронов. Таким образом, на фоне повышенного уровня NO и эндотелина, деполаризации клеточных мембран усиливается вероятность развития острых сосудистых событий (АГ с кризовым течением, инсультов, инфарктов). Это объясняется тем, что более сильная вазоконстрикция, высвобождение избыточного количества глутамата являются триггерами повреждения всей нейрональной единицы от депрессии и набухания нейронов, деформации дендритных шипиков, деполаризации клеточной мембраны с открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов до метаболического дисбаланса с нарушениями глиотрансмиссии [30]. Глиотрансмиссия – процесс высвобождения нейротрансмиттеров из глиальных клеток. Астроциты – тип глиальных

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ddc2aec-9e66-47d9-9f61-4bb3dc3b799f.

клеток, остро реагирующих на патофизиологические стимулы (ишемию, гипоксию), они отвечают за важные функции ЦНС, в частности регулировку гомеостаза (захват и высвобождение нейротрансмиттеров, корректировка кальций-натриевых взаимоотношений, обмен калия). В настоящее время доказано, что астроциты могут синтезировать и высвобождать ГАМК, выступать стимуляторами рецепторов ГАМК в нейронах, причем при патологических состояниях в соседних неповрежденных зонах. Важная роль ГАМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга обусловлена не только балансировкой тормозного действия в ЦНС, но и опосредованным влиянием на маркеры гипоксии, такие как HIF-белок. При гипоксии его снижение приводит к дисбалансу маркеров эндотелиальной дисфункции (фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), цитокинов и хемокинов) [31]. Ухудшение их функционирования и повреждение синапсов приводит к быстрому прогрессированию клинической симптоматики. Описанное воздействие агонистов ГАМК может способствовать ремоделированию синапсов, росту аксонов, пролиферации корковых нейронов, улучшенному ангиогенезу [30, 32]. У пациентов более старшего возраста с длительным анамнезом АГ начало терапии следует проводить с парентеральных форм, затем переходить на таблетированные, причем ступенчатый курс должен назначаться не менее 3 мес. [23, 29]. Химические производные ГАМК имеют плейотропные эффекты, но плохо проникают через поврежденный ГЭБ. Пикамилон® (ОАО «Фармстандарт-УФАВита»), в отличие от комбинированного препарата, содержит большую дозу никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) 50 мг, что позволяет при полном курсе обеспечивать пролонгированное действие на все патогенетические механизмы [32, 33]. Препарат стимулирует процесс клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Обладает ноотропным эффектом, улучшает функциональное состояние головного мозга за счет нормализации метаболизма тканей, снижает нейротоксическое воздействие глутамата, улучшает антиоксидантный статус и устойчивость клеточных мембран. Пикамилон® способствует формированию долгосрочной памяти за счет влияния ГАМК, нормализует проницаемость ГЭБ, способствует подавлению нейровоспаления и апоптоза, снижая уровень NF-κB (ядерный фактор каппа В), активация которого повышает экспрессию генов – регуляторов продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, регуляторов апоптоза, ЦОГ-2. Он увеличивает объемную скорость мозгового кровотока, нормализует тонус церебральных сосудов и устойчивость сосудов мозга к повышению артериального давления, улучшает венозный отток из церебрального бассейна [32–34]. Важны и клинические эффекты препарата, такие как уменьшение тревожности, нарушения сна, корригирующее действие на вегетативную нервную систему. При этом он не вызывает излишней сонливости, вялости и миорелаксации.

Исследование А.Б. Данилова с соавт. показало еще один очень важный аспект действия препарата Пикамилон® [32, 33]: его можно рассматривать как

универсальный эндотелиопротектор. На фоне терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I и II стадии наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа при исследовании всех церебральных артерий, улучшение скорости линейного кровотока, тенденция к снижению индекса резистентности в большинстве церебральных артерий, достоверно значимые изменения в общих сонных и позвоночных артериях ($p < 0,05$). Достоверно снижались уровни асимметричного диметиларгинина (ADMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA). Уровень SDMA пациентов с ХИМ II значительно выше, чем референсный интервал нормы при ХИМ I. ADMA (ADMA, асимметричный диметиларгинин) является самым активным ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS и одним из наиболее точных предикторов эндотелиальной дисфункции, биомаркером дислипидемии, инсулинорезистентности и течения патологического процесса на фоне гипергомоцистеинемии [8]. SDMA отражает функциональное состояние почек. Соотношение ADMA/SDMA у пациентов с ХИМ является показателем функции эндотелия сосудов, отражает степень риска сердечно-сосудистых заболеваний. Еще один важный маркер дисфункции эндотелия – метилированный аргинин (MMA), повышенный уровень которого может указывать на хроническую почечную недостаточность, АГ и/или атеросклероз, тоже нормализовался на фоне терапии. Таким образом, Пикамилон® способствует снижению риска развития и прогрессирования атеросклероза, коррекции когнитивных нарушений и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХИМ. Для достижения максимального терапевтического эффекта важно соблюдать ступенчатую схему терапии. 1-й этап – 100 мг в/в или в/м 10 дней (1 ампула 50 мг/мл 2 мл) – формирование фазы насыщения и выхода на терапевтическое плато. 2-й этап – переход на таблетированные формы 50 мг 3 раза в сутки или раствор для приема внутрь 12,5 мл 3 раза в сутки не менее 2, 5 мес. приема. Пикамилон® – безопасный препарат с минимальным количеством побочных реакций, хорошо сочетающийся в комбинированной терапии с гипотензивными средствами, предшественниками холина, нейропептидами, противодementными препаратами [23].

Таким образом, Пикамилон® Гинкго – препарат первой линии коррекции нарушения памяти, концентрации внимания и вегетативных расстройств у молодых пациентов. Он повышает устойчивость головного мозга к гипоксии, стрессовому воздействию. У пациентов с диагнозом «ХИМ», «АГ», с последствиями ОНМК церебропротекцию целесообразно начинать с препарата Пикамилон®. Пикамилон® таргетно влияет на очаг ишемии, позволяет восстановить когнитивные и неврологические функции у пациентов с хронической ишемией мозга, способствует нормализации психоэмоционального фона, нарушений сна. Эффект отмечается даже после завершения терапии [27].

Рассмотренная схема может быть предложена как модель выбора коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями с учетом лекарственной безопасности [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость исследования маркеров эндотелиальной дисфункции в рутинной клинической практике нельзя игнорировать. Новые данные о возможностях медикаментозных стратегий позволяют уменьшить риск развития ЦВЗ, восстанавливать уже поврежденные зоны.

Однако требуются дальнейшие исследования, что, вероятно, в обозримом будущем создаст предпосылки для появления новых ЛС или открытия новых свойств у хорошо известных.



Поступила / Received 06.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Список литературы / References

1. Zhou M, Shen H. Forecasting the global burden of disease to 2050. *Lancet*. 2024;403(10440):1961–1963. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00932-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00932-2).
2. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, Kong G, Lin C, Chin YH et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab*. 2023;35(3):414–428. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.003>.
3. Путилина МВ, Муговина ЗЮ, Курушина ОВ, Степанова СБ, Халилова ДМ, Хорева МА и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
4. Putilina MV, Mutoyina ZYU, Kurushina OV, Khalilova DM, Saverskaya EN, Stepanova SB et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
5. Iba A, Hosozawa M, Hori M, Muto Y, Muraki I, Masuda R et al. Prevalence of and Risk Factors for Post-COVID-19 Condition during Omicron BA.5-Dominant Wave, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(7):1380–1389. <https://doi.org/10.3201/eid3007.231723>.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Raveendran AV, Giordano R, Arendt-Nielsen L. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions. *Microorganisms*. 2023;11(12):2959. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11122959>.
7. Nehme M, Vetter P, Chappuis F, Kaiser L, Guessous I. Prevalence of Post-Coronavirus Disease Condition 12 Weeks After Omicron Infection Compared With Negative Controls and Association With Vaccination Status. *Clin Infect Dis*. 2023;76(9):1567–1575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac947>.
8. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardio-metabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. <https://doi.org/10.3390/ijms25052973>.
9. Путилина МВ. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
10. Putilina MV. Endothelium – as target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
11. Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction cardiovascular disease pathophysiology hidden in plain sight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1272–1274. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312836>.
12. Kolib EM, Ali DA. How Would Metabolic Syndrome Disturb the Normal Endothelial Function? In: Uzun H, Dumur S. *Metabolic syndrome: a comprehensive update with new insights*. Bentham Science Publishers; 2025, pp. 127–131. <https://doi.org/10.2174/97898153221312125010010>.
13. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardio-metabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. <https://doi.org/10.3390/ijms25052973>.
14. Santoro L, Zaccone V, Falsetti L, Ruggieri V, Danese M, Miro C et al. Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID. *Biomedicines*. 2023;11(8):2239. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082239>.
15. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future possibilities of senotherapy. *Exp Mol Med*. 2023;55(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00906-w>.
16. Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191165>.
17. Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191165>.
18. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ, Старых ЕВ, Миронова ОП, Бадалян КР. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;(5):15–18. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
19. Fedin AI, Starykh EP, Putilina MV, Starykh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
20. Wijdsicks EFM. Identifying encephalopathies from acute metabolic derangements. *J Intern Med*. 2022;292(6):846–857. <https://doi.org/10.1111/joim.13538>.
21. Lyden PD. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke*. 2021;52(9):3033–3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032241>.
22. Путилина МВ. Молодой пациент на приеме у невролога: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2023;(10):146–152. <https://doi.org/10.21518/ms2023-225>.
23. Putilina MV. A young patient at a neurologist's appointment: features of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(10):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-225>.
24. Bai C, Wang Z, Stone C, Zhou D, Ding J, Ding Y et al. Pathogenesis and Management in Cerebrovenous Outflow Disorders. *Aging Dis*. 2021;12(1):203–222. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0404>.
25. Гогниева ДГ, Шекокихин ДЮ, Гаврилова ЕВ, Сыркина ЕА, Богданова РС, Сыркин АЛ, Копылов ФЮ. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):510–515. <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>.
26. Gognieva DG, Shchekochikhin DYU, Gavrilova EV, Syrkina EA, Bogdanova RS, Syrkin AL, Kopylov FYU. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(6):510–515. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>.
27. Митрохин КВ, Баранишин АА. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>.
28. Mitrokhin KV, Baranishin AA, Mitrohin KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>.
29. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейротропных средств. *Медицинский совет*. 2023;17(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
30. Smirnova AA, Zhivolupov SA. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
31. Путилина МВ, Теплова НВ. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;(1):10–16. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12074>.
32. Putilina MV, Teplova NV. Algorithms of rational therapy for chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2019;(1):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12074>.
33. Noor-E-Tabassum, Das R, Lami MS, Chakraborty AJ, Mitra S, Talle TE et al. *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>.
34. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaiy AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized extract of ginkgo biloba (EGB761) against hypertension with hypercholesterolemia-induced renal injury in rats: Insights in the underlying mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:944–955. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.078>.
35. Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasheed A. The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjunct in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin:

- a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:735–742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S157113>.
27. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(9):95–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
 28. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
 29. Путилина МВ. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012;(4):69–73.
 30. Путилина М. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Vrach.* 2012;(4):69–73. (In Russ.)
 31. Путилина МВ. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of stroke patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(12–2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792752>.
 32. Ali DN, Ali HM, Lopez MR, Kang S, Choi DS. Astrocytic GABAergic Regulation in Alcohol Use and Major Depressive Disorders. *Cells.* 2024;13(4):318. <https://doi.org/10.3390/cells13040318>.
 33. Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular pathogenesis of ischemic and hemorrhagic strokes: background and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6297. <https://doi.org/10.3390/ijms25126297>.
 34. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД, Кристелева ДА. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Пикамилон у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(8):71–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408171>.
 35. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД, Кристелева ДА. Clinical efficacy and safety of Picamilon in patients with progressive chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2024;124(8):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408171>.
 36. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД. Интегративная оценка эффективности и безопасности амбулаторного применения препарата Пикамилон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):119–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071119>.
 37. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД. Integrative assessment of the effectiveness and safety of outpatient use of Picamilon. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2024;124(7):119–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071119>.
 38. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет.* 2023;(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
 39. Смирнова АА, Живолупов СА. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
 40. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019;(4):7–14. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>.
 41. Путилина МВ, Теплова НВ. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Lechebnoe Delo.* 2019;(4):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Y.B. Belousov Department of Clinical Pharmacology at the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Триптаны: особенности выбора таргетной терапии мигрени

Г.Р. Табеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

Н.А. Ковальчук, <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>, kowalchuk.n.a@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Среди множества неинфекционных заболеваний, снижающих качество жизни, мигрень входит в тройку лидеров, значительно опережая цереброваскулярные и онкологические заболевания, травмы и сахарный диабет. Пульсирующая интенсивная головная боль, характерная для мигрени, сопровождается сочетанием тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни, существенно влияет на повседневную активность и трудоспособность. Приступ может начаться внезапно, иногда в самый ответственный момент, и при отсутствии должной терапии продолжаться от 4 до 72 ч. Поэтому подбор эффективной терапии приступа мигрени представляет приоритетную задачу в ведении таких пациентов. Триптаны являются первыми специфическими средствами для лечения острых приступов мигрени благодаря своим агонистическим свойствам по отношению к серотониновым (5-HT) рецепторам. За полувековой период применения синтезировано 3 поколения триптанов, разработаны различные лекарственные формы – от привычной таблетки до форм в виде спрея или таблеток, диспергируемых в полости рта. С учетом расширения числа доступных форм терапии подходы к лечению требуют пересмотра и более тщательного выбора, они должны основываться на индивидуальных особенностях пациента, таких как тяжесть приступов, частота их возникновения, коморбидные состояния и предпочтения самого пациента. Рассматриваются аспекты таргетной терапии мигрени, а также подходы к выбору триптанов, учитывая современные клинические рекомендации и результаты последних исследований. Подробно описаны механизм действия и точки приложения триптанов, особенности фармакокинетики отдельных представителей триптанового ряда. Приведены результаты новейших клинических исследований эффективности и безопасности триптанов при купировании мигренозных приступов.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступов мигрени, триптаны, ородиспергируемая форма триптана, ризатриптан, капориза

Для цитирования: Табеева ГР, Ковальчук НА. Триптаны: особенности выбора таргетной терапии мигрени. *Медицинский совет.* 2025;19(3):20–26. <https://doi.org/10.21518/ms2025-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triptans: Features of the choice of targeted migraine therapy

Gyusal R. Tabeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

Nadezhda A. Kovalchuk, <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>, kowalchuk.n.a@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Among the many non-communicable diseases that reduce quality of life, migraine is one of the top three, significantly ahead of cerebrovascular and oncological diseases, injuries and diabetes. A pulsating, intense headache, typical of migraine, is accompanied by a combination of nausea, vomiting, photophobia and phonophobia, and significantly affects daily activity and work capacity. An attack can begin suddenly, sometimes at the most crucial moment, and in the absence of proper therapy can last from 4 to 72 hours. Therefore, the selection of effective abortive therapy for migraine is a priority task in the management of such patients. Triptans are the first specific agents for the treatment of acute migraine attacks, due to their agonist properties in relation to serotonin (5-HT) receptors. Over the half-century of use, 3 generations of triptans have been synthesized, various dosage forms have been developed, from the usual tablet to forms in the form of a spray or orally disintegrating tablet. With the increasing number of available forms of therapy, treatment approaches require revision and more careful selection based on individual patient characteristics such as attack severity, frequency of occurrence, comorbid conditions, and patient preferences. This article discusses aspects of targeted migraine therapy, as well as approaches to choosing triptans, taking into account modern clinical guidelines and the results of recent studies. The mechanism of action and points of application of triptans, the pharmacokinetic features of individual representatives of the triptan series are described in detail. The results of the latest clinical studies of the effectiveness and safety of triptans in stopping migraine attacks are presented.

Keywords: migraine, relief of migraine attacks, triptans, orally disintegrating tablet, rizatriptan, caporiza

For citation: Tabeeva GR, Kovalchuk NA. Triptans: Features of the choice of targeted migraine therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-107>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – одна из частых форм первичной головной боли, которая существенно ухудшает качество жизни миллионов людей по всему миру. Интенсивные приступы боли, сопровождающиеся разнообразными неврологическими, соматическими, вегетативными и эмоционально-аффективными симптомами, испытывают около 14% населения. В последние годы наблюдается тенденция роста осведомленности о мигрени как о хроническом заболевании, что привело к увеличению диагностики и, как следствие, к росту зарегистрированных случаев. По данным исследования 2021 г., распространенность мигрени в различных популяциях составляет от 7 до 38%, а среди женщин – до 25% [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет мигрень одной из главных причин снижения трудоспособности в мире, и ее социальное и экономическое бремя продолжает оставаться значительным. В связи с этим основная задача врача – подбор abortивной терапии мигрени для своевременного воздействия на симптомы мигрени и предотвращения учащения и хронизации боли.

Длительное время для купирования головной боли использовались препараты неспецифического действия (например, ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства). Первыми специфическими препаратами для купирования мигрени были производные эрготамина и диэрготамина, в частности препараты алкалоидов спорыньи. Препараты эрготамина являются неселективными модуляторами различных подтипов 5-HT-рецепторов (1A, 1B, 1D, 1F), а также обладают агонистическим влиянием на α -адренорецепторы и дофаминовые D2-рецепторы, что в совокупности определяет как положительный эффект в виде регресса головной боли, так и развитие нежелательных явлений [2, 3].

В 1990-х гг. была определена ключевая роль в патогенезе мигрени 5-HT_{1B/1D}-рецепторов. Активация постсинаптических 5HT_{1B}-рецепторов вызывает сокращение интракраниальных экстрацеребральных артерий оболочки мозга, продуцирующих болевые ощущения во время мигренозного приступа. Кроме этого, воздействие на 5HT_{1B}-рецепторы, расположенные в стволе головного мозга, приводит к ингибированию центральной сенситизации во время головной боли [4]. Агонизм пресинаптических 5HT_{1D}-рецепторов препятствует выделению вазоактивных нейропептидов из окончаний тройничного нерва, а также подавляет ноцицептивную нейротрансмиссию на уровне хвостатого ядра тройничного нерва и активность ядра одиночного тракта, что уменьшает тошноту и рвоту.

Первым в линейке триптанов стал суматриптан. В 1991 г. он получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения острых приступов мигрени. Суматриптан стал революционным средством, поскольку он был первым препаратом, специально предназначенным для купирования мигрени, и быстро завоевал популярность благодаря своей эффективности и относительной безопасности. В течение 1990-х и 2000-х гг. на рынок вышли другие

триптаны. В 1993 г. FDA одобрило золмитриптан, который предлагал дополнительные удобства в форме назального спрея, а также имел более быстрое начало действия по сравнению с суматриптаном. В 1995 г. был зарегистрирован наратриптан, а в 1996 г. появился ризатриптан, который отличался улучшенной биодоступностью и сокращенным временем достижения максимальной концентрации в крови. Каждый из этих препаратов прошел длительный и тщательный процесс клинических испытаний, в ходе которых оценивались не только их эффективность, но и безопасность, фармакокинетические характеристики и свойства взаимодействия с другими лекарственными средствами. Эти исследования позволили собрать обширные данные, подтверждающие, что триптаны могут значительно уменьшать частоту и выраженность мигренозных атак с минимальными побочными эффектами.

На сегодняшний день в России зарегистрировано 4 группы триптанов: суматриптан, элетриптан, золмитриптан и ризатриптан. В международной практике доступны также алмитриптан, наратриптан и фроватриптан [5, 6]. В ходе последних научных исследований новых точек приложения специфической противомигренозной терапии разработаны препараты классов гепантов (антагонисты CGRP-рецепторов) и дитаны (избирательные 5-HT_{1F}-миметики), что существенно расширяет возможности специфического лечения мигрени. Однако данные препараты обладают сходной с триптанами эффективностью в купировании головной боли [7, 8].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТДЕЛЬНЫХ АГОНИСТОВ 5-HT_{1B/1D}-РЕЦЕПТОРОВ (ТРИПТАНОВ)

Триптаны, при всей своей общности к 5-HT_{1B/1D}-рецепторам, все же имеют свои особенности, преимущества и недостатки. К примеру, суматриптан зарекомендовал себя как препарат с высокой результативностью купирования приступа, а другие, например, ризатриптан и золмитриптан, отличаются более быстрым началом действия.

Фармакокинетические свойства

Клиническая эффективность во многом зависит от фармакокинетики препарата. Существуют эталонные показатели, которым должен соответствовать агонист 5-HT_{1B/1D}-рецепторов [9]:

- 1) биодоступность не менее 40–50%,
- 2) быстрое достижение максимальной концентрации вещества в плазме (T_{max}),
- 3) период полувыведения ($T_{1/2}$) должен быть в пределах от 4 до 6 ч,
- 4) отсутствие активных метаболитов,
- 5) проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для воздействия на центральные нейрогенные механизмы.

В таблице представлены основные фармакокинетические параметры триптанов [9]. Рассмотрим их подробнее.

Суматриптан. В РФ зарегистрирован в таблетированной форме 50 и 100 мг. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте вне зависимости от приема пищи.

Плохо проникает через ГЭБ, выводится путем печеночной биотрансформации, формируя неактивный метаболит. Биодоступность препарата 14%, максимальная концентрация достигается через 2–2,5 ч.

Золмитриптан. Первый триптан, обеспечивающий двойное действие как на периферические, так и на центральные механизмы мигрени за счет способности легко проникать через ГЭБ. В клинической практике доступен в 2 формах: таблетированной и в виде назального спрея. По данным сравнительной оценки AUC, средняя относительная биодоступность золмитриптана 2,5 мг при интраназальном введении выше, чем при пероральном применении той же дозы (2,5 мг) в форме таблетки. В целом основные фармакокинетические параметры золмитриптана и его активного метаболита после применения в форме назального спрея и в форме таблеток сопоставимы.

Элетриптан. Таблетированная форма в дозировке 40 мг. Данный препарат обладает самым коротким временем достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) – в среднем 1,5 ч.

Ризатриптан. Таблетированная форма 5 и 10 мг, в т. ч. ородиспергируемая таблетированная форма (ODT, orally disintegrating tablet, orodispersible tablet). После приема внутрь ризатриптан быстро и полностью абсорбируется. Средняя биодоступность составляет примерно 40–45%, а максимальная концентрация достигается приблизительно через 1–1,5 ч.

К сожалению, ни один из сравниваемых препаратов не способен в течение часа создать высокую концентрацию в плазме крови, однако стоит отметить элетриптан и ризатриптан в связи с высокой биодоступностью и максимально приближенным к «идеальным» значениями T_{max} .

Сравнение эффективности и переносимости триптанов

Для сравнения эффективности различных агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов используются стандартные показатели [10, 11]. Один из таких показателей, «облегчение боли через 2 часа», показывает процент пациентов, у которых в ответ на прием препарата интенсивность мигренозной боли снизилась с умеренной или тяжелой на момент начала лечения до легкой или полного исчезновения боли через 2 ч. Показатель «полный обезболивающий эффект через 2 часа» отражает процент пациентов, у которых боль полностью исчезла в течение 2 ч после приема препарата. У некоторых пациентов даже после успешного снятия боли может наблюдаться рецидив болевых ощущений в рамках одного приступа, что может потребовать дополнительного лечения. Поэтому параметр длительности обезболивания является ключевым. Показатель «длительность обезболивающего эффекта» показывает процент пациентов, у которых боль отсутствует в течение 24 ч после приема препарата. Этот параметр имеет большое значение и для купирования сопутствующих симптомов. Показатель «постоянство эффекта» подразумевает успешное снятие боли более чем при одном приступе мигрени. Также важно учитывать показатель «постоянство обезболивающего эффекта без побочных эффектов», который можно рассматривать как оптимальный критерий эффективности [12]. Стандартизация

оценки эффективности различных 5-HT_{1B/1D}-рецепторов важна для возможности сравнения эффектов отдельных симптоматических средств.

Суматриптан, как препарат первого поколения триптанов, успешно прошел многочисленные клинические испытания, доказавшие его эффективность и безопасность. Большинство сравнительных исследований последующих представителей триптанов сосредоточено на сопоставлении их эффектов с терапевтическим действием суматриптана. Так, показатель обезболивающего эффекта через 2 ч после приема суматриптана в дозе 100 мг при пероральном применении составляет 22–34%, для назального спрея в дозе 10 мг – 47–61%, а для подкожного введения в дозе 6 мг – 52–56% [11]. Суматриптан считается эффективным средством также в контексте предотвращения рецидива головной боли в рамках одного мигренозного приступа, что превышает эффект плацебо на 34%.

Систематический сетевой метаанализ 133 рандомизированных контролируемых исследований показал, что триптаны в стандартных дозах (элетриптан 40 мг, суматриптан 50 мг, ризатриптан 10 мг, фроватриптан 2,5 мг, алмотриптан 12,5 мг, золмитриптан 5 мг, наратриптан 2,5 мг) значительно снижают интенсивность головной боли в течение 2 ч у 42–76% пациентов. У 18–50% пациентов наблюдалось устойчивое облегчение боли через 2 ч. В случае применения стандартных доз триптанов 29–50% пациентов достигли длительного облегчения головной боли через 24 ч, в то время как 18–33% пациентов полностью избавились от боли. Что касается показателя купирования головной боли через 2 ч, стандартные дозы триптанов продемонстрировали лучшие результаты (42–76%) по сравнению с алкалоидами спорыньи (38%) [13].

Несмотря на то что триптаны являются золотым стандартом в лечении мигрени, важно учитывать не только эффективность, но и безопасность, побочные эффекты и взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Наиболее полный метаанализ, посвященный оценке эффективности и переносимости триптанов, включает подробный анализ результатов 53 рандомизированных клинических испытаний [14]. Сравнивая частоту побочных явлений при приеме триптанов и плацебо, выявлено, что наибольшая частота составила 24,5% при использовании золмитриптана в дозе 5 мг. Наиболее часто

● **Таблица.** Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров триптанов для приема внутрь [9]

● **Table.** Comparative analysis of pharmacokinetic parameters of oral triptans [9]

Препарат	Биодоступность (%)	T_{max} (ч)	$T_{1/2}$ (ч)	ГЭБ
Суматриптан	14	2,0–2,5	2,0	–
Золмитриптан	40	1,8–2,5	3,0	+
Элетриптан	50	1,0–1,5	5,0	+
Ризатриптан	40–45	1,58	2–3	+

Примечание. $T_{1/2}$ – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме; ГЭБ – способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

регистрировались неблагоприятные явления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) – 14,6% при применении элетриптана в дозе 80 мг. Жалобы на дискомфорт и боль в области грудной клетки также оказались наиболее распространенным нежелательным явлением при использовании золмитриптана 5 мг – 2,9%.

Ризатриптан в дозировке 5 мг показал аналогичную частоту возникновения любых нежелательных явлений по сравнению с суматриптаном 50 мг (7,9% против 7,8%), в то время как неблагоприятные явления со стороны ЦНС регистрировались чаще при применении ризатриптана (6,1% против 3,7% у суматриптана), а симптомы со стороны грудной клетки – реже (0,9% против 1,9% у суматриптана) [15].

Сравнение эффективности и переносимости пероральных триптанов в метаанализе 2002 г. не выявило значительных различий между суматриптаном в дозе 100 мг и ризатриптаном в дозе 5 мг. Однако эффективность стандартной дозы ризатриптана 10 мг оказалась существенно выше по сравнению с суматриптаном 100 мг [16].

Особенности фармакологических форм триптанов

Триптаны выпускаются в нескольких лекарственных формах, включая препараты для перорального приема, подкожные инъекции, назальные спреи и пластыри, что позволяет удовлетворить разнообразные потребности пациентов. Разработка различных фармакокинетических форм триптанов была обусловлена необходимостью улучшения клинической эффективности, безопасности и удобства применения этих препаратов. Ключевыми причинами послужили особенности течения мигрени, такие как скорость развития головной боли и ее продолжительность, развитие гастростаза, клинически проявляющегося появлением тошноты и рвоты. Около 50% пациентов с эпизодической мигренью испытывают тошноту более чем в половине случаев мигренозных приступов. Эти приступы, как правило, сопровождаются большим количеством симптомов и протекают тяжелее, чем приступы у пациентов, не испытывающих тошноту. Исследования моторной функции желудка, проведенные за последние 40 лет у пациентов с мигренью, показывают наличие задержки его опорожнения [17, 18]. Желудочный стаз и рвота при мигренозном приступе могут осложнять лечение, приводя к задержке или неполноценному всасыванию анальгетиков [19].

Скорость опорожнения желудка известна своей ролью во влиянии на скорость и эффективность всасывания пероральных лекарственных средств, а также на стабильность их терапевтического действия [20]. Экспериментальные исследования в начале изучения эффективности терапии мигрени показывают, что пациенты с мигренью усваивают пероральные препараты от головной боли менее результативно, чем пациенты, страдающие от немигренозной головной боли [21, 22]. Хотя триптаны в целом являются высокоэффективными при лечении мигрени, концентрация этих препаратов в плазме после перорального применения может значительно различаться у разных пациентов. Такие вариации могут быть связаны с различиями в скорости опорожнения желудка

у людей с мигренями, а также с возможным развитием гастростаза у многих из них [23]. Исследование, проведенное L.L. Thomsen et al., показало, что во время мигренозного приступа золмитриптан усваивался медленнее по сравнению с межприступным периодом [24]. Однако два крупных исследования не смогли подтвердить влияние мигренозных приступов на всасывание двух триптанов – суматриптана [25] и ризатриптана [26].

В России доступны три формы: таблетированные препараты для перорального применения, диспергируемые в полости рта (orally disintegrating tablet, ODT) и назальный спрей. Формы в виде спрея и ODT могут быть предпочтительны для пациентов с выраженными симптомами тошноты и рвоты, которым сложно использовать пероральные препараты, при этом эффективность данных форм не уступает привычным таблетированным препаратам [27, 28].

Плацебо-контролируемое исследование ризатриптана при множественных мигренозных приступах показало высокую стабильность дозы в 10 мг (86% пациентов отреагировали на два из трех приступов, 60% – на все три) [29]. Это можно объяснить как его биодоступностью (45%), так и относительно высокими липофильными свойствами по сравнению с суматриптаном [29]. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) может коррелировать с началом действия: более короткий T_{max} вероятно, ведет к более быстрому началу эффекта [29]. Например, T_{max} для таблеток ризатриптана составляет от 1 до 1,5 ч, и его действие начинается достаточно быстро, однако прием с пищей задерживает достижение максимальной концентрации на 1 ч.

Ризатриптан доступен как в форме таблеток для перорального применения, так и в виде ODT, которые могут стать оптимальным выбором для пациентов, испытывающих трудности с глотанием таблеток или жидкости или страдающих от тошноты и рвоты во время приступов. Эта форма также удобна в ситуациях, когда жидкость недоступна, требуется незаметный прием препарата или во время путешествий [5, 30].

Сравнение различных методов введения препарата продемонстрировало, что частота купирования и облегчения через 2 ч после использования назального спрея золмитриптана (5 мг) была сопоставима с эффективностью перорального суматриптана (100 мг). Удобство применения диспергируемой формы препаратов подтверждается данными различных исследований, обосновывающих ее преимущества. Эта форма быстро растворяется во рту при контакте со слюной, поэтому ее не требуется запивать. Препарат может всасываться через слизистую оболочку, расположенную перед желудком [31]. В сравнительном исследовании, проведенном среди 386 пациентов, принимавших суматриптан в дозе 50 мг в таблетках и ризатриптан ODT в дозе 10 мг, были проанализированы предпочтения при лечении двух приступов мигрени. Среди пациентов, выбиравших между ризатриптаном ODT и суматриптаном ($n = 374$), значительно большее число (57%, $n = 213$) выбрало ризатриптан ODT 10 мг, в то время как суматриптан 50 мг предпочли 43% ($n = 161$) ($p < 0,01$) [31]. Исследование, проведенное J. Goldstein

et al., сравнивало эффективность и переносимость ризатриптана 10 мг с суматриптаном 50 мг и продемонстрировало более быстрое устранение боли при приеме ризатриптана, чем при использовании суматриптана [32]. Это связано с более быстрой абсорбцией и более высокой биодоступностью ризатриптана по сравнению с суматриптаном (T_{max} примерно 1 ч для ризатриптана по сравнению с 2,5 ч для суматриптана). Дополнительные параметры эффективности, такие как снижение интенсивности головной боли, регресс сопутствующих симптомов мигрени, уровень функционального ограничения и потребность в дополнительных лекарствах, также свидетельствовали о преимущественной эффективности ризатриптана 10 мг по сравнению с суматриптаном 50 мг. Ни один из показателей не продемонстрировал большей эффективности у суматриптана по сравнению с ризатриптаном. Следует отметить, что все методы лечения существенно превосходили плацебо по уровню уменьшения боли уже через 1 ч, а ризатриптан 10 мг оказался единственным препаратом, который обеспечил значительное облегчение боли по сравнению с плацебо уже через 0,5 ч [33].

R.K. Cady et al. представили результаты 6-месячного открытого исследования, в котором изучалась эффективность ризатриптана ODT в дозах 5 мг ($n = 181$) и 10 мг ($n = 191$) по сравнению со стандартным лечением (простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, противорвотные средства или триптаны) ($n = 86$) [34]. Среднее количество приступов, во время которых пациенты ощутили облегчение боли через 2 ч, было значительно выше при применении ризатриптана ODT 10 мг (82%) по сравнению с дозой 5 мг (72%, $p < 0,001$) и стандартной терапией (73%, $p = 0,004$). Аналогично: среднее число приступов, когда пациенты чувствовали отсутствие боли в течение 2 ч, также было значительно выше при применении ризатриптана ODT 10 мг (46%) по сравнению с 5 мг (25%, $p < 0,001$) и группой стандартной терапии (30%, $p = 0,011$) [33].

Ризатриптан в форме ODT (Капориза) представляет собой полезную альтернативу традиционным пероральным таблеткам для пациентов, которым трудно глотать таблетки или у которых тошнота и рвота препятствуют приему таблеток. Быстрорастворимые таблетки быстро завоевали популярность как важный способ доставки лекарств, т. к. они мгновенно растворяются на языке (в течение нескольких секунд) и не требуют приема воды или жевания, обеспечивая тем самым более высокий уровень переносимости и удобства для пациентов.

СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА

На основе обобщенного анализа рандомизированных контролируемых исследований триптанов в лечении мигренозных приступов Европейская федерация головной боли (EHF) опубликовала консенсусный документ, который определяет понятие эффективности триптанов [35]. Эффективность триптана подразумевает достижение улучшения состояния в течение 2 ч после приема препарата и его поддержание на уровне не менее 24 ч.

Стратегия выбора триптана при мигрени должна учитывать несколько ключевых факторов, чтобы обеспечить максимальную эффективность лечения и минимизировать риск нежелательных явлений. Вот основные аспекты, на которые стоит обратить внимание:

1. Индивидуальный ответ пациента. Реакция на триптаны может различаться как между пациентами, так и у одного и того же человека в разные периоды жизни. Поэтому лучше всего начинать с назначения нескольких различных триптанов, чтобы определить наиболее эффективный для конкретного пациента.

2. История заболевания. Учитывайте предыдущий опыт лечения мигрени. Если пациент не реагировал на определенный триптан, имеет смысл рассмотреть другие варианты.

3. Сопутствующие заболевания. Обратите внимание на наличие сопутствующих заболеваний, таких как заболевания сердца, гипертония или другие состояния, которые могут повлиять на выбор препарата.

4. Форма выпуска. Разные триптаны могут быть доступны в различных формах (таблетки, назальные спреи, инъекции), что также стоит учитывать, особенно в контексте предпочтений пациента и скорости деградации симптомов.

5. Специфика мигренозных приступов. Рассмотренные препараты имеют различное время наступления эффекта и продолжительность действия, что может быть важно в зависимости от характера и степени выраженности мигрени.

6. Побочные эффекты. Ознакомьте пациента с возможными побочными эффектами триптанов и обсудите их. Если у пациента уже были нежелательные явления при использовании определенных препаратов, стоит рассмотреть альтернативные варианты.

7. Дозировка. Важно правильно подобрать дозировку, чтобы обеспечить максимальную эффективность при минимизации риска нежелательных последствий.

8. Мониторинг и адаптация терапии. После начала лечения следует регулярно оценивать его эффективность и переносимость. В случае недостаточного ответа на терапию может потребоваться изменение триптана или его дозы.

Используя эти принципы при выборе триптана, можно значительно улучшить качество жизни пациентов с мигренью и достичь лучших клинических результатов.

Современные исследования продолжают углублять наши знания о механизмах действия триптанов, их взаимодействии с другими препаратами и возможностях комбинированной терапии. Важно понимать, что использование триптанов – это не только вопрос выбора конкретного препарата, но и необходимость понимания патогенеза мигрени, особенностей каждого пациента и его индивидуальных потребностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, снижая качество жизни миллионов людей и создавая значительное социальное и экономическое бремя. По мере повышения осведомленности

о данной патологии и увеличения числа диагностированных случаев лечение мигрени остается актуальным вопросом для врачей. С начала применения специфических препаратов, таких как триптаны, появилась возможность более эффективно и безопасно управлять мигренозными приступами. Эти лекарства, благодаря своей целенаправленной активности на серотониновые рецепторы, продемонстрировали значительные успехи в снижении частоты и интенсивности мигрени, позволяя пациентам возвращаться к нормальной жизни.

Сегодня на фармацевтическом рынке доступны различные триптаны, и их использование в клинической

практике подтверждает эффективность и безопасность лечения. Исследования показывают, что каждый из этих препаратов имеет свои уникальные характеристики, что позволяет врачу выбирать наиболее подходящее средство в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации. Дальнейшее изучение новых методов и подходов в терапии мигрени крайне важно для достижения оптимальных результатов лечения и повышения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 13.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2025

Принята в печать / Accepted 18.03.2025

Список литературы / References

- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):344–381. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00038-3).
- Азимова ЮЭ, Осипова ВВ. Мигрень и эрготы: от истории к современности. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2011;(1):21–23. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/1e3/1e38c2bf783953c36f8b3024c5061f2f.pdf>.
Azimova YuE, Osipova VV. Migraine and ergots: from history to modern times. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2011;(1):21–23. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/1e3/1e38c2bf783953c36f8b3024c5061f2f.pdf>.
- Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache*. 2010;50(8):1353–1361. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01662.x>.
- Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache*. 2003;43(2):144–166. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03034.x>.
- Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Данилов АВ, Доронина ОБ, Корешкина МИ и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Danilov AB, Doronina OB, Koreshkina MI et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕВ, Азимова ЮЭ и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, Parfenov VA, Ekusheva EV, Azimova YuE et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
- Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128544. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>.
- Табеева ГР, Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143–152. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152>.
- Амелин АВ, Игнатов ЮД, Скоромец АА, Соколов АО. Мигрень. *Патогенез, клиника, фармакотерапия*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 256 с.
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142(7):1894–1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>.
- Hou M, Liu H, Li Y, Xu L, He Y, Lv Y et al. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(10):1369–1378. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02748-4>.
- Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
- Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
- Шаргбазян АЭ, Евдокимова ЕМ, Табеева ГР. Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени. *РМЖ*. 2017;25(9):660–663. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy_analiz_triptyanov_dlya_kupirovaniya_prisupov_migreni/.
Shagbazyan AE, Evdokimova EM, Tabeeva GR. Clinical analysis of triptans for the relief of migrain attacks. *RMJ*. 2017;25(9):660–663. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy_analiz_triptyanov_dlya_kupirovaniya_prisupov_migreni/.
- Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl. 4):221–235. <https://doi.org/10.1111/head.12601>.
- Göbel CH, Heinze A, Cirkel A, Göbel H. Rizatriptan as an Over-the-Counter Triptan in the Treatment of Migraine Attacks. *Pain Ther*. 2024;13(4):813–827. <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00625-2>.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22(8):633–658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>.
- Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, McDonald SA, Haseley D. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache*. 2006;46(1):57–63. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00311.x>.
- Tang DM, Friedenbergs FK. Gastroparesis: approach, diagnostic evaluation, and management. *Dis Mon*. 2011;57(2):74–101. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.12.007>.
- Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine: The clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24(11):929–940. <https://doi.org/10.2165/11317540-000000000-00000>.
- Nyholm D, Lennernäs H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(2):193–203. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.2.193>.
- Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17(1):67–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb05001.x>.
- Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J*. 1974;4(5939):265–268. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5939.265>.
- Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri E. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment. *J Headache Pain*. 2011;12(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0258-4>.
- Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, Gibbens M, Langemark M, Bendtsen L et al. 311C90 (Zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine-1D agonist: a comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia*. 1996;16(4):270–275. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604270.x>.
- Pini CA, Bertolotti M, Bergonzani G, Casagrandi L, Girolidi L, Sternieri E. Pharmacokinetics of tiaprofenic acid after oral administration in fasting patients during and between migraine attacks. *Headache*. 1990;30(10):672–675. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3010672.x>.
- Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK, McLaughlin D, Brucker MJ, Carides AD et al. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*. 1999;39(4):264–269. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3904264.x>.
- Diamond S, Elkind A, Jackson RT, Ryan R, DeBussey S, Asgharnejad M. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the

- treatment of migraine. *Arch Fam Med*. 1998;7(3):234–240. <https://doi.org/10.1001/archfam.7.3.234>.
28. Antonaci F, Chimento P, Diener HC, Sances G, Bono G. Lessons from placebo effects in migraine treatment. *J Headache Pain*. 2007;8(1):63–66. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0360-4>.
 29. Salonen R, Scott A. Triptans: do they differ? *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(2):133–139. <https://doi.org/10.1007/s11916-002-0009-6>.
 30. Ansari VR, Gujarathi NA, Rane BR, Pawar SP. Mouth Dissolving Tablet : A Novel Approach For Delivery Of Presystemically Metabolized Drug. *Res J Pharm Tech*. 2016;9(3):287–295. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2016.00053.6>.
 31. Ghourichay MP, Kiaie SH, Nokhodchi A, Javadzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6618934. <https://doi.org/10.1155/2021/6618934>.
 32. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block G, Lines C. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Headache*. 1998;38(10):737–747. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3810737.x>.
 33. Gladstone JP, Gawel M. Newer Formulations of the Triptans. *Drugs*. 2003;63(21):2285–2305. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363210-00002>.
 34. Cady RK, Martin VT, Géraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP et al. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache*. 2009;49(5):687–696. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01412.x>.
 35. Sacco S, Lampl C, Amin FM, Bruschinsky M, Deligianni C, Uludüz D et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23(1):133. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01502-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Табеева
 Концепция и дизайн исследования – Г.Р. Табеева
 Написание текста – Г.Р. Табеева, Н.А. Ковальчук
 Сбор и обработка материала – Н.А. Ковальчук
 Обзор литературы – Н.А. Ковальчук
 Анализ материала – Н.А. Ковальчук
 Редактирование – Г.Р. Табеева
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Р. Табеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Gyusal R. Tabeeva
 Study concept and design – Gyusal R. Tabeeva
 Text development – Gyusal R. Tabeeva, Nadezhda A. Kovalchuk
 Collection and processing of material – Nadezhda A. Kovalchuk
 Literature review – Nadezhda A. Kovalchuk
 Material analysis – Nadezhda A. Kovalchuk
 Editing – Gyusal R. Tabeeva
 Approval of the final version of the article – Gyusal R. Tabeeva

Информация об авторах:

Табеева Гюзаль Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; grtabeeva@gmail.com
Ковальчук Надежда Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; kowalchuk.n.a@gmail.com

Information about the authors:

Gyusal R. Tabeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; grtabeeva@gmail.com
Nadezhda A. Kovalchuk, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; kowalchuk.n.a@gmail.com

Коморбидность мигрени и дефицита магния: возможности диагностики и лечения

Ю.Е. Нестеровский, <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>, yenest@bk.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Мигрень – распространенное хроническое неврологическое заболевание, которое включает в себя различные формы приступов и характеризуется повторяющимися эпизодами интенсивной головной боли. Мигрень входит в десятку неврологических состояний, приводящих к наибольшему снижению трудоспособности, и является второй по частоте причиной нарушения трудоспособности у взрослых среди неинфекционных заболеваний. Дефицит магния – также распространенное патологическое состояние, вызванное различными причинами, включая недостаточное потребление магния с пищей или повышенные потери через желудочно-кишечный тракт или почечную систему. В настоящее время накоплено достаточно количество исследований, подтверждающих частую коморбидность мигрени и дефицита магния, но не всегда исследование концентрации магния в плазме крови объективно отражает наличие или отсутствие дефицита магния в организме, т.к. только 10% всего магния в организме находится внеклеточно. Важно учитывать и другие клинические проявления гипомagneмии. Доказано, что у пациентов с мигренью дефицит магния в организме приводит к утяжелению течения заболевания. Это обусловлено влиянием дефицита магния на основные механизмы патогенеза мигрени, включая нарушение энергетического обеспечения, распространяющуюся корковую депрессию, нейрогенное воспаление и центральную сенситизацию. Данные многочисленных исследований подтверждают возможную эффективность добавления препаратов магния в комплексную терапию мигрени. Обсуждаются данные о связи между дефицитом магния и мигренью, о роли магния в патогенезе мигрени и о возможности применения препаратов магния в профилактике и лечении мигрени.

Ключевые слова: гипомagneмия, гипомagneзиемия, недостаточность магния, головные боли, сенситизация, распространяющаяся корковая депрессия, нейровоспаление, NMDA-рецепторы, лечение, профилактика, мигрень

Для цитирования: Нестеровский ЮЕ. Коморбидность мигрени и дефицита магния: возможности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2025;19(3):28–35. <https://doi.org/10.21518/ms2025-103>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of migraine and magnesium deficiency: Limitations of diagnosis and treatment

Yuriy E. Nesterovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>, yenest@bk.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Migraine is a common chronic neurological disease that involves different forms of attacks and is characterized by recurring episodes of intense headache. Migraine is a top ten disabling neurological disease and remains the second-ranked cause of disability in adults among noncommunicable diseases. Magnesium deficiency is also a common pathological condition caused by various reasons including insufficient levels of magnesium intake from food sources or increased losses through the gastrointestinal or renal systems. We finally have a sufficient number of studies that demonstrate the frequent comorbidity between migraine and magnesium deficiency, however measured plasma magnesium levels do not always objectively reflect the presence or absence of total body magnesium deficiency, as only 10% of the total body magnesium is extracellular. Other clinical manifestations of hypomagnesemia should also be considered. Magnesium deficiency in patients with migraine has been proven to lead to aggravation of the disease. The reason for this is an effect of magnesium deficiency on the main mechanisms of migraine pathogenesis, including impaired energy supply, cortical spreading depression, neurogenic inflammation and central sensitization. Numerous studies have revealed the potential effectiveness of adding magnesium supplements to the combination therapy of migraine. The article discusses the relationship between magnesium deficiency and migraine, the role of magnesium in the migraine pathogenesis and the feasibility of use of magnesium supplements to prevent and treat migraine.

Keywords: lower-than-normal level of magnesium in blood, hypomagnesemia, magnesium deficiency, headaches, sensitization, cortical spreading depression, neuroinflammation, NMDA receptors, treatment, prevention, migraine

For citation: Nesterovskiy YuE. Comorbidity of migraine and magnesium deficiency: Limitations of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-103>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – распространенное хроническое неврологическое заболевание, которое характеризуется приступами интенсивной головной боли продолжительностью 4–72 ч, сопровождающимися повышенной чувствительностью к свету, звукам и запахам, появлением тошноты и/или рвоты, причем интенсивность головной боли усиливается при повседневной физической нагрузке [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень занимает второе место в мире среди неинфекционных заболеваний, приводящих к нетрудоспособности взрослого населения [2]. Распространенность этого вида головной боли среди взрослого населения в мире в среднем составляет 15% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [2, 3].

Часто при разных нозологических формах первичных головных болей отмечается их сочетание с другими патологическими состояниями, которые влияют на тяжесть течения и выраженность клинических проявлений головных болей. Так, доказано, что наличие депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с мигренью приводит к нарастанию частоты и тяжести мигренозных приступов и повышает вероятность перехода заболевания в хроническую форму. Известно, что мигрень и эпилепсия взаимно утяжеляют течение друг друга. Одно из объяснений такого взаимного влияния – возможное наличие общих механизмов патогенеза, что также подтверждается тем, что при этих разных заболеваниях могут быть эффективны одни и те же группы препаратов. Например, при эпилепсии и мигрени могут быть одинаково эффективны отдельные противосудорожные препараты, а при мигрени и тревожных расстройствах – анксиолитики и антидепрессанты [4]. Большой интерес исследователей во всем мире давно вызывает сочетание различных соматических и неврологических заболеваний с патологией магниевого обмена, в частности с дефицитом магния.

ГИПОМАГНИЕМИЯ

Концентрация магния в сыворотке крови регулируется балансом между всасыванием из кишечника и почечной экскрецией. Гипомагниемия является относительно распространенным заболеванием, с предполагаемой распространенностью среди населения в целом от 2,5 до 15%. Это состояние может быть результатом недостаточного потребления магния, увеличения желудочно-кишечной или почечной потери, перераспределения из внеклеточного во внутриклеточное пространство [5]. Гипомагниемия в МКБ-10 представлена в двух вариантах: 1) алиментарная недостаточность магния (вторичный дефицит), относится к классу IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», блоку «E50-E64. Другие виды недостаточности питания», рубрике «E61.2. Недостаточность магния»; 2) болезнь обмена веществ, связанная с генетическими особенностями (первичный дефицит), относится к тому же классу, блоку «E70-E90. Нарушения обмена веществ», рубрике «E83.4. Нарушения обмена магния».

Гипомагниемия, или гипомагниезия (от англ. *hypomagnesemia*), – это снижение концентрации магния в сыворотке крови. Дефицит магния – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах, множество симптомов которого свидетельствуют о нарушениях функционального состояния различных органов и систем организма. Хотя понятия «гипомагниемия» и «дефицит магния» близки и в некоторых публикациях употребляются как синонимы, по определению они не совпадают. В частности, нормальные концентрации магния в сыворотке крови не исключают дефицита магния в организме. Корреляционная связь между внутриклеточным содержанием магния и его концентрацией в плазме крови отсутствует [6]. Известно, что магний необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов, которые обеспечивают энергетику и функции различных органов, что определяет его ведущую роль в обеспечении системного функционирования и позволяет рассматривать его как важнейший регулирующий фактор жизнедеятельности организма человека [7]. В настоящее время известно около 600 ферментативных реакций, связанных с ионами магния. У человека распределение запасов магния имеет свои особенности: примерно 60% магния находится в костной ткани, дентине и эмали зубов, 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышцы, печень, надпочечники, почки), 20% – в мозге и нервной ткани, всего 0,3% приходится на плазму крови. При этом 90% ионов магния сконцентрировано внутри клеток в форме фосфатной связи « $Mg^{2+} \leftrightarrow АТФ$ » (30% в митохондриях, 50% в цитозоле, 10% в ядре клетки), и только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток [6]. В клинической практике в качестве биомаркера дефицита магния используется определение уровней магния в сыворотке крови. В РФ приняты следующие референтные значения для уровней магния в сыворотке: 2 дня – 5 мес.: 0,62–0,91 ммоль/л; 5 мес. – 6 лет: 0,70–0,95 ммоль/л; 6–12 лет: 0,70–0,86 ммоль/л; 12–20 лет: 0,70–0,91 ммоль/л; старше 20 лет: 0,66–1,07 ммоль/л. Оптимальные уровни магния в плазме крови для лиц 18 лет и старше лежат в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [8]. В зарубежной литературе при определении уровня магния в сыворотке крови легким снижением считаются показатели магния от 0,5 до 0,7 ммоль/л, умеренным снижением – от 0,4 до 0,49 ммоль/л, тяжелой гипомагниемией – менее 0,4 ммоль/л [9]. Суточная потребность в поступлении магния с пищей у взрослого человека составляет 420 мг для мужчин и женщин старше 18 лет, а для беременных – 450 мг¹. Фактически в норме почки выделяют около 100 мг магния в сутки. Для поддержания баланса необходимо, чтобы примерно такое же количество поступало с пищей. При этом в идеальных условиях усваивается около 30% поступившего магния. Молодые люди, беременные женщины и кормящие

¹ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.). Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979.

матери испытывают повышенную потребность в магнии и составляют группу риска по недостаточному его потреблению [6]. Гипомагниемия проявляется следующими клиническими симптомами: повышение раздражительности и эмоциональная лабильность, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, общая слабость и быстрая утомляемость, плохая переносимость нагрузок, мышечные спазмы в конечностях, парестезии, нарушение сна, выпадение волос и повышенная ломкость ногтей, тахикардия и повышение артериального давления, жалобы на головные боли, нарушение работы желудочно-кишечного тракта. Стоит отметить, что чем ниже уровень магния в организме, тем более выраженной будет и клиническая картина его дефицита, но наиболее часто присутствует хронический/латентный дефицит магния на уровне легкого или умеренного снижения. В данном случае клиническая картина может быть стертой, и симптомы дефицита магния могут маскироваться другой коморбидной патологией.

МИГРЕНЬ И ГИПОМАГНИЕМИЯ

Исследования, проведенные в последние 25 лет, выявили, что у пациентов с мигренью наиболее часто выявляют именно снижение уровня магния. Так, в исследовании F. Assarzadegan et al. была проведена сравнительная оценка уровня сывороточного магния и вероятности развития мигренозного приступа в трех группах испытуемых по 40 человек: 1) здоровые; 2) пациенты с мигренью в момент приступа; 3) пациенты с мигренью в межприступный период. Были сделаны выводы: когда уровень магния в сыворотке крови опускается ниже нормы, вероятность развития тяжелых мигренозных головных болей увеличивается в 35,3 раза, а шансы развития приступа у пациентов с низким уровнем магния, не находящихся в фазе острого приступа, в 6,9 раза выше, чем в контрольной группе. Таким образом, уровень магния в сыворотке крови является независимым фактором риска развития мигрени, и пациенты с мигренью имеют более низкий уровень магния в сыворотке крови во время приступа мигрени и между приступами по сравнению со здоровыми людьми [10]. В другом аналогичном исследовании было выявлено, что уровень магния в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы и что более низкие уровни магния коррелируют с повышенной частотой атак, что позволяет предположить, что магний может играть значительную роль в патогенезе мигрени [11]. Большой интерес представляют исследования, в которых у пациентов с мигренью при нормальном содержании магния в плазме крови были выявлены другие косвенные признаки гипомагниемии. Так, в исследовании J. Cegielska et al. было проведено тестирование нервно-мышечной избыточной активности в электрофизиологическом тесте на тетанию в двух группах испытуемых с нормальным уровнем магния: группа пациентов с мигренью и группа здоровых людей. Было установлено, что в группе с мигренью положительный тест на тетанию был выявлен чаще, особенно у пациентов с мигренью с аурой, по сравнению с группой здоровых испытуемых.

Авторы предположили потенциальную связь между наличием мигрени и нарушениями нервно-мышечной возбудимости, которые зависят от внутриклеточного уровня магния, а не от концентрации магния в сыворотке крови [12]. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с мигренью с низкой концентрацией внутриклеточного магния в эритроцитах и лимфоцитах уровень магния в сыворотке крови также был в норме [13]. Таким образом, эти данные подтверждают мнение о том, что у пациентов с мигренью с нормальным уровнем магния в сыворотке крови может иметь место коморбидная патология в виде латентного дефицита магния. Такое сочетание может повышать предрасположенность к более тяжелому течению мигрени.

Стоит более подробно рассмотреть роль ионов магния в организме человека и их влияние на различные механизмы патогенеза мигрени.

РОЛЬ ИОНОВ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА МИГРЕНИ

Одно из важных свойств магния – участие в обеспечении энергетических процессов в клетках человека. Ионы магния стабилизируют молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) путем нейтрализации избыточного отрицательного заряда фосфатов. Также недостаток ионов магния как кофактора приводит к нарушению функций различных белков, поддерживающих энергетический метаболизм путем участия в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (в частности, в гликолизе), а также в метаболизме пирувата и жирных кислот в митохондриях. Дефицит магния приводит к снижению активности гликолитических ферментов и формирует толерантность к глюкозе, а также снижает активность Mg-зависимых ферментов митохондриальной фракции, участвующих в метаболизме пирувата и жирных кислот, что приводит к снижению количества АТФ, производимого в митохондриях [14]. От недостатка энергетического обеспечения в первую очередь страдают такие энергозависимые структуры, как мышцы, в том числе сердечная мышца, и центральная нервная система (ЦНС). Дефицит энергетического обеспечения обуславливает снижение адаптационных возможностей организма в условиях повышенных нагрузок, включая стрессовые факторы. Клинически это проявляется повышенной истощаемостью нервной системы, раздражительностью и астенической симптоматикой. Доказано, что стресс и переутомление являются одним из частых провокаторов приступов мигрени. Многочисленные немедикаментозные мероприятия, проводимые у пациентов с мигренью, в частности когнитивно-поведенческая терапия, различные релаксационные методики, соблюдение режима дня и др., как раз направлены на повышение устойчивости организма к стрессовым факторам и снижение возбудимости нервной системы. В связи с этим другой важной ролью ионов магния (Mg^{2+}) является регуляция возбудимости нервных и мышечных клеток за счет участия в деполяризации клеточных мембран посредством взаимодействия с NMDA-рецепторами. NMDA-рецепторы представляют собой мембранные

ионные каналы, экспрессируемые в ЦНС [15], и играют важнейшую физиологическую роль в синаптической функции, включая синаптическую пластичность, обучение и память [16]. Активация NMDA-рецепторов необходима для быстрой синаптической передачи сигнала в головном мозге, которая происходит в результате изменения потока натрия (калия) через мембрану. Поток нервных импульсов в фазе потенциала действия вызывает высвобождение ионов кальция (Ca^{2+}), которые взаимодействуют с белками мышечных клеток и вызывают сокращение миофибрилл. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов приводит к перевозбуждению клеток и возникновению судорожных сокращений мышц. Ионы Mg^{2+} , являясь антагонистом кальция, в состоянии покоя блокируют этот лиганд-зависимый ионный канал, препятствуя избыточной активации NMDA-рецепторов, что в целом снижает возбудимость нервных путей. Также Mg^{2+} контролирует сократительное состояние миоцита непосредственно в мышечной клетке путем конкуренции на каналах сарколеммы, сдерживая «триггерный» вход Ca^{2+} внутрь клетки, который вызывает сокращение миофибрилл, а также вытесняет кальций из его связи с тропонином С [7]. Тропонин С представляет собой белок, который находится в комплексе тропонина на актиновых тонких нитях поперечнополосатых мышц (сердечной, а также быстро и медленно сокращающихся скелетных) и отвечает за связывание кальция для активации сокращения мышц. Таким образом, ионы магния препятствуют избыточному мышечному сокращению и способствуют расслаблению мускулатуры. Повышение мышечного тонуса перикраниальной мускулатуры может возникать как ответная реакция при стрессовых нагрузках и переутомлении и часто входит в клиническую картину головных болей напряжения, а также может выступать триггером мигренозного приступа. Важно участие длительного мышечного напряжения в механизме хронизации головных болей. Мышечное напряжение приводит к раздражению болевых рецепторов и повышению возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий, и других структурах ЦНС [17]. В результате центральной сенситизации снижается порог болевой чувствительности, и мозг начинает воспринимать субпороговые стимулы, которые раньше не вызывали боль, как болевые, а также воспринимать разнообразные периферические стимулы как болевые, даже если первоначально они не имели связи с болью, или вообще приводить к возникновению ощущений боли в отсутствие периферического раздражения. В иницировании механизмов центральной сенситизации важную роль играет повышенное содержание внутриклеточного кальция [18], а его накопление связано с активацией NMDA и других рецепторов [19]. Таким образом, избыточная активация NMDA-рецепторов имеет важное значение для индуцирования и поддержания центральной сенситизации. Ионы магния подавляют проникновение ионов кальция в клетки, блокируя NMDA-рецепторы, что приводит к обезболивающему эффекту за счет снижения гиперчувствительности и может предотвратить развитие

центральной сенситизации, вызванной повреждением или раздражением периферических тканей [20, 21].

Отдельно стоит рассмотреть влияние Mg^{2+} на непосредственное развитие мигренозного приступа. Известно, что в основе приступа мигрени лежит биохимический/метаболический сдвиг, приводящий к кратковременной деполяризации (возбуждению) нейронов с последующей длительной волной депрессии нейронов, распространяющейся от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной областям головного мозга (волна Лео). Скорость и топография волны депрессии определяют темп, характер и последовательность симптомов мигренозной ауры [22]. Одной из причин возникновения такой волны может являться избыточное повышение возбудимости корковых нейронов, связанное с изменением функции ионных каналов. Известно, что аналогичный механизм лежит в основе запуска эпилептического приступа при генетически обусловленных формах эпилепсии, в основе которых лежит генетически детерминированная патология ионных каналов (каналопатия). Изменение функционирования ионных каналов при эпилепсии приводит к возникновению гиперсинхронного разряда корковых нейронов с клиническими проявлениями в виде судорожных или бессудорожных эпилептических пароксизмов. А при мигрени эти нарушения ионных каналов могут вызывать деполяризацию нейронов и волну корковой депрессии, клинически проявляющуюся мигренозной аурой в виде очаговых неврологических симптомов, а также возбуждение ядер тройничного нерва с запуском нейрогенного воспаления в мозговых сосудах, иннервируемых ветвями тройничного нерва, с развитием выраженной болевой реакции [23]. В лабораторных условиях было доказано, что состояние гипомagneмии может способствовать возникновению распространяющейся волны депрессии корковых нейронов. А ионы магния могут блокировать деполяризацию корковых нейронов, регулируя глутаматергическую нейротрансмиссию, закрывая кальциевый канал NMDA-рецептора и модулируя передачу сигналов белка, связывающего элементы ответа циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), таким образом, препятствуя запуску мигренозного приступа [24].

Другим важным патологическим звеном приступа головной боли при мигрени является нейрогенное воспаление. Известно, что в фазу прохождения волны корковой депрессии вначале возникает повышение сосудистого тонуса, что вызывает снижение кровоснабжения тканей головного мозга, а в последующем отмечается расширение сосудов с отеком периваскулярного пространства (фаза нейрогенного воспаления). Данная фаза возникает за счет стимуляции тройничного нерва и высвобождения различных вазоактивных нейропептидов, таких как субстанция Р, CGRP (кальцитонин-ген-родственный пептид), NO (оксид азота), вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и серотонин. Это приводит к нейрогенному воспалению, характеризующемуся повышенной проницаемостью сосудов, что вызывает экстравазацию плазменных белков и лейкоцитов, активацией глиальных клеток и увеличением производства воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины [25]. Описанные свойства таких

нейропептидов, как субстанция P и CGRP, отвечают за развитие общемозговой симптоматики в клинической картине приступа головной боли у пациентов с мигренью. В исследованиях было доказано, что снижение концентрации в плазме крови Mg^{2+} приводит к повышению концентрации субстанции P, что, в свою очередь, связывают с развитием нейrogenного воспаления [26]. Влияние магния на процессы нейrogenного воспаления достаточно подробно изучены на экспериментальных моделях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у животных. Так, в исследовании на крысах с ЧМТ введение раствора магния и повышение его концентрации в крови после получения травмы приводило к ослаблению вторичных факторов повреждения ЦНС и уменьшало степень выраженности неврологических и функциональных последствий ЧМТ в виде потери корковых клеток и выраженности двигательного дефицита у травмированных крыс по сравнению с контрольной группой, не получавшей магния [27]. Ряд других исследований также продемонстрировал нейропротекторный эффект Mg^{2+} после экспериментальной ЧМТ [28]. Было показано, что введение Mg^{2+} после ЧМТ у крыс снижает апоптоз и экспрессию белков, являющихся регуляторами апоптоза. В дополнение к положительному эффекту, наблюдаемому в отношении восстановления двигательной активности, Mg^{2+} также значительно улучшает когнитивные функции после ЧМТ [29]. Причем у животных, находящихся на диете со сниженным поступлением магния и исходным более низким уровнем магния в крови, после ЧМТ зона повреждения мозговой ткани оказалась более обширной. Кроме того, у них отмечалось ухудшение восстановления функций и более выраженные когнитивные нарушения [30]. Доказанные нейропротекторные эффекты магния у пациентов с ЧМТ возникают за счет способности магния уменьшать нейровоспаление и подавлять запуск кальций-индуцированного каскада внутриклеточных механизмов повреждения нервных клеток, приводящих к их гибели (феномен эксайтотоксичности и апоптоза) [31, 32].

Интересные данные были получены о влиянии введения магния на уровень циркулирующего в крови CGRP у пациентов с первичным феноменом Рейно и контрольной группой здоровых женщин. Изначально у пациентов с феноменом Рейно и контрольной группой уровень CGRP был одинаковым, но после введения раствора магния в группе с феноменом Рейно отмечалось существенное снижение уровня CGRP и повышение концентрации магния в эритроцитах, тогда как в группе контроля концентрация магния и CGRP существенно не менялись. Полученные результаты свидетельствуют, что повышение уровня CGRP напрямую связано с состоянием гипомagneмии [33].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Приведенные данные подтверждают тесную связь мигрени и гипомagneмии как на уровне метаболических процессов, так и на уровне различных звеньев патогенеза. Повышение концентрации ионов магния у пациентов с мигренью уменьшает воспалительные изменения в тканях

головного мозга в момент приступа мигрени и может облегчать тяжесть клинической картины. Учитывая это, было проведено большое количество исследований, посвященных применению препаратов магния как для купирования приступов мигрени, так и для профилактической терапии. Так, A. Mauskop et al. было установлено, что у 80% пациентов с острым приступом мигрени, получавших 1 г магния внутривенно, купирование боли наблюдалось в течение 15 мин после инфузии ($p < 0,001$). Из 20% пациентов, которые нуждались в дополнительных лекарствах кроме инъекции магния, у большинства была хроническая мигрень (88%), и у 37,5% из них изначально был низкий уровень ионизированного магния ($\leq 0,54$ ммоль/л). Среди побочных эффектов у большинства пациентов отмечали легкое покраснение кожных покровов [34]. В другом исследовании сравнили эффект внутривенного введения 1 г магния с плацебо/физиологическим раствором и обнаружили, что 86,6% пациентов в группе введения магния не испытывали боли в течение 30 мин по сравнению с 6,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Причем о легких побочных эффектах, таких как покраснение кожи и жжение на лице или шее, сообщили 86,6% пациентов в обеих группах [35].

Также как по результатам исследований по внутривенному введению магния для купирования острых приступов мигрени были получены данные об эффективности применения пероральных форм магния для профилактической терапии мигрени. Было доказано, что пероральный прием магния снижал частоту и интенсивность приступов головной боли и приводил к сокращению дней с головной болью на 22–43%. А ежедневный прием магния (например, до 600 мг трицитрата магния) можно считать безопасным и экономически эффективным дополнением к лечению мигрени [36].

В исследовании E. Köseoglu et al. профилактические эффекты перорального приема цитрата магния в дозе 600 мг/сут оценивали с помощью клинической оценки, визуальных вызванных потенциалов и статистического параметрического картирования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга до и после 3-месячного периода лечения [37]. Сравнивались результаты лечения магнием (30 пациентов) и плацебо (10 пациентов) у пациентов с мигренью без ауры (20–55 лет, 2–5 приступов в месяц).

Частота, тяжесть приступов мигрени, а также амплитуда P1 при визуальном исследовании вызванного потенциала снижались после лечения магнием по отношению к значениям до лечения ($p < 0,001$). При сравнении эффектов лечения магнием с плацебо было обнаружено, что соотношение частоты приступов мигрени, тяжести и амплитуды P1 после и до лечения в группе лечения Mg было значительно ниже, чем в группе лечения плацебо. Корковый кровоток в инферолатеральных лобной и височной, а также в островковой областях головного мозга значительно увеличился после лечения магнием по сравнению с данными до лечения. В группе плацебо существенного изменения коркового кровотока не наблюдалось.

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного S. Khani et al. [38]. Это рандомизированное, одноцентровое, двойное слепое,

платцебо-контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие пациенты с мигренью в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты с четырьмя и более приступами в месяц были случайным образом распределены в группу А ($n = 82$) – получали вальпроат натрия, группу В ($n = 70$) – магний с вальпроатом натрия и группу С ($n = 70$) – получали магний. Пациенты прошли месячный базовый уровень без профилактической терапии, а затем получили 3-месячное лечение. Характеристики мигрени, включая частоту, тяжесть, продолжительность приступов и количество обезболивающих, принимаемых в месяц, регистрировались ежемесячно при каждом посещении. Влияние мигрени на повседневную активность пациента (MIDAS и HIT-6) были оценены на исходном уровне и после 3 мес. лечения в каждой группе. В этом исследовании был проведен внутигрупповой и межгрупповой анализ. Полученные результаты выявили значительное снижение всех характеристик мигрени во всех группах по сравнению с исходными значениями. Внутригрупповой анализ данных показал, что статистически значимой разницы в частоте головной боли между группами А и В на 3-й мес. не было ($p = 0,525$). Тем не менее три других параметра (тяжесть, продолжительность приступов и количество обезболивающих) показали значительное снижение в группе В по сравнению с показателями в группе А. В группе С измеряемые параметры снизились менее отчетливо, чем в группах А и В. Баллы MIDAS и HIT-6 значительно снизились во всех группах по сравнению с исходными показателями, но более значимая положительная динамика была зафиксирована в группах А и В. Таким образом, полученные результаты данного исследования показали, что магний может усиливать противомигренозные свойства вальпроата натрия в комбинированной терапии и снижать необходимую дозу вальпроата для профилактики мигрени.

СОЕДИНЕНИЯ МАГНИЯ И ИХ ОСОБЕННОСТИ

Важным является вопрос: какие соединения магния являются более предпочтительными для проведения профилактической терапии мигрени в сочетании с гипомagneмией. Следует учитывать, что различные соединения магния могут иметь разные свойства, т. к. элементарный магний, связываясь с органическими и неорганическими молекулами, образует соединения с различными характеристиками. Несмотря на различия в методологии, исследования соединений магния показывают, что органические соли магния, такие как, например, цитрат магния, обладают лучшей растворимостью и усваиваются более эффективно, чем неорганические комплексы, например, оксид магния [39]. На самом деле, органические комплексы более растворимы и менее чувствительны к pH, чем неорганические [40]. К неорганическим соединениям относятся оксид, карбонат, хлорид, сульфат магния, а к органическим – цитрат, лактат, пидолат, аспартат и глицинат магния и др. Магний в основном всасывается в тонком кишечнике, особенно в дистальных отделах тощей кишки и подвздошной кишки, с минимальной трансцеллюлярной абсорбцией в толстой кишке. Всасывание начинается примерно через 1 ч после приема, достигая 80%

через 6 ч [41]. На усвоение влияют такие факторы, как уровень магния, возраст, доза, пища, тип магниевых комплексов и формула. Более высокие дозы и натощак увеличивают всасывание [42]. В исследовании V. Romeo et al. на животных было выявлено, что соединения в виде пидолата магния обладают более высокой способностью проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, и их применение может привести к более высокой концентрации магния в веществе мозга по сравнению с другими солями, и, следовательно, это может иметь особое значение для лечения неврологических состояний, связанных со снижением уровня магния в организме [43].

Ряд авторов рекомендуют совместное применение магния с витамином B₆, объясняя это сочетание повышением биодоступности магния. Однако была выявлена и другая положительная сторона совместного приема магния и витамина B₆. При анализе клинической эффективности применения препаратов, содержащих только магний, и препаратов магния в сочетании с витамином B₆ у пациентов со снижением уровня магния в крови, с депрессией и повышенным уровнем тревожности, более отчетливое снижение уровня тревоги, улучшение качества жизни и повышение повседневной активности отмечались при совместном приеме магния и B₆ [44]. В другом исследовании было выявлено, что назначение магния с витамином B₆ было более эффективно в группе пациентов с гипомagneмией и наличием тяжелого или очень тяжелого стресса, чем у пациентов с низким уровнем стресса и гипомagneмией [45]. Учитывая частое сочетание мигрени, тревожных и депрессивных расстройств, назначение комбинации магния с витамином B₆ является более предпочтительным для этой группы пациентов.

По данным литературы, применение препаратов магния в различных соединениях показало высокую эффективность в качестве профилактической терапии мигрени у взрослых пациентов, а в форме для внутривенного введения (сульфат магния) вошло в клинические рекомендации для купирования острых приступов мигрени [46, 47]. Хорошая переносимость и минимальные побочные действия препаратов магния позволяют их применять у беременных и в детском возрасте [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что вариант коморбидности мигрени и гипомagneмии является достаточно частым вариантом сочетанной патологии. Дефицит магния – важный предрасполагающий фактор утяжеления течения мигрени в виде повышения частоты, продолжительности и усиления интенсивности приступов головной боли. Важно, что измерение уровня концентрации магния в плазме крови не всегда объективно отражает состояние дефицита магния в организме. Необходимо учитывать наличие клинических проявлений дефицита магния с применением опросников и оценкой состояния неврологического статуса. Метаанализ опубликованных исследований доказывает эффективность введения препаратов магния как для купирования

приступов (внутривенное введение), так и для профилактической терапии (пероральный курсовой прием). Отечественные клинические рекомендации 2024 г. по лечению мигрени у взрослых пациентов рекомендуют для лечения статуса мигренозной ауры у пациентов с мигренью с аурой в условиях стационара внутривенное капельное введение сульфата магния в дозировке 2 г на растворе натрия хлорида. Для профилактической терапии мигрени в клинические рекомендации для взрослых пациентов с мигренью препараты магния не вошли. Несмотря на то, что в литературе представлено достаточное количество публикаций об эффективности применения препаратов магния у пациентов с мигренью, к сожалению, в основном эти публикации основаны на исследованиях малых групп пациентов, что не позволяет данные результаты включить в клинические рекомендации. Поэтому выявление клинических проявлений дефицита магния у пациентов с мигренью является особенно важным. Оно позволяет включать препараты

магния в схему профилактической терапии мигрени в качестве комбинированной терапии с рекомендованными противомигренозными препаратами, имеющими высокий уровень доказательности, с целью повышения эффективности проводимой терапии. Также использование препаратов магния возможно для профилактической терапии мигрени у пациентов с ограниченными возможностями применения других препаратов с доказанной эффективностью, например, у беременных, пациентов детского возраста или пациентов с плохой переносимостью медикаментозного лечения.

Необходимо продолжить исследования коморбидности дефицита магния и различных форм мигрени на большой выборке пациентов с применением современных способов оценки концентрации магния в организме.

Поступила / Received 17.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2025

Принята в печать / Accepted 11.03.2025



Список литературы / References

- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(11):1147–1157. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2).
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1866–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>.
- Cuciureanu DI, Bistriceanu CE, Vulpoi GA, Cuciureanu T, Antochi F, Roceanu AM. Migraine Comorbidities. *Life.* 2024;14(1):74. <https://doi.org/10.3390/life14010074>.
- Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 2):179–188. <https://doi.org/10.1177/0004563213517628>.
- Шилов АМ. Роль дефицита магния в сердечно-сосудистом континууме. *Лечебное дело.* 2013;4(73–82). Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxdumj>.
Шилов АМ. Magnesium deficiency and cardiovascular continuum. *Lechebnoe Delo.* 2013;4(73–82). (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxdumj>.
- Шилов АМ, Мельник МВ, Осия АО, Свиридова АЮ, Грязнов ДА. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома. *РМЖ.* 2008;16(21):1439–1444. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_deficita_magniya_v_patogeneze_metabolicheskogo_sindroma.
Shilov AM, Mel'nik MV, Osiya AO, Sviridova AYU, Gryaznov DA. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome. *RMJ.* 2008;16(21):1439–1444. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_deficita_magniya_v_patogeneze_metabolicheskogo_sindroma.
- Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ, Грустливая УЕ, Прозорова НВ, Егорова ЕЮ и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архив внутренней медицины.* 2014;2(5)–10. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/275>.
Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grustlivaya UE, Prozorova NV, Egorova EYu et al. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2014;2(5)–10. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/275>.
- Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, Friede R. Hypomagnesemia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>.
- Assarzadegan F, Asgarzadeh S, Hatamabadi HR, Shahrami A, Tabatabaey A, Asgarzadeh M. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(5):287–292. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000130>.
- Yaşin S, Altunışık E. Decreased serum magnesium levels patients with migraine: a case control study. *IAMR.* 2023;15(1):26–32. <https://doi.org/10.56484/iamr.1217558>.
- Cegielska J, Szmidt-Salkowska E, Domitrz W, Gawel M, Radziwon-Zaleska M, Domitrz I. Migraine and Its Association with Hyperactivity of Cell Membranes in the Course of Latent Magnesium Deficiency-Preliminary Study of the Importance of the Latent Tetany Presence in the Migraine Pathogenesis. *Nutrients.* 2021;13(8):2701. <https://doi.org/10.3390/nu13082701>.
- Thomas J, Millot JM, Sebillé S, Delabroise AM, Thomas E, Manfait M, Arnaud MJ. Free and total magnesium in lymphocytes of migraine patients – effect of magnesium-rich mineral water intake. *Clin Chim Acta.* 2000;295(1-2):63–75. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(00\)00186-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(00)00186-8).
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ, Курамшина ДБ. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(12):90–101. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>.
Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Kuramshina DB. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12):90–101. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>.
- Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Menniti FS, Traynelis SF. NMDA Receptors in the Central Nervous System. *Methods Mol Biol.* 2017;1677:1–80. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7321-7_1.
- Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, Traynelis SF. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol.* 2018;150(8):1081–1105. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812032>.
- Кукушкин МЛ. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110–117. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94745/pdf>.
Kukushkin ML. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110–117. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94745/pdf>.
- Pockett S. Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg.* 1995;80(1):173–179. <https://doi.org/10.1097/0000539-199501000-00026>.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.
- Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991;44(3):293–299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90100-C](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90100-C).
- Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature.* 1984;309(5965):261–263. <https://doi.org/10.1038/309261a0>.
- Амелин АВ, Игнатов ЮД, Скоромец АА, Соколов АЮ. *Мигрень (патогенез, клиника, лечение).* М.: МЕДпресс; 2011; 265 с.
- Mantegazza M, Cestè S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: Similarities and differences. *Neurosci Lett.* 2018;667:92–102. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.025>.
- Maier JA, Pickering G, Giacomoni E, Cazzaniga A, Pellegrino P. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate. *Nutrients.* 2020;12(9):2660. <https://doi.org/10.3390/nu12092660>.
- Романенко АВ, Мурзо ВВ, Половская КА, Селиверстова ЕГ, Горбачев НА, Тургунжуаев ОЭ. Роль кальцитонин-ген-родственного пептида в патофизиологии мигрени. *Российский журнал боли.* 2024;22(2):56–67. <https://doi.org/10.17116/pain20242202156>.

- Romanenko AV, Murzo VV, Popovskaya KA, Seliverstova EG, Gorbachev NA, Turgunkhujaev OE. Calcitonin gene-related peptide in pathophysiology of migraine. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(2):56–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20242202156>.
25. Weglicki WB, Mak IT, Phillips TM. Blockade of cardiac inflammation in Mg²⁺ deficiency by substance P receptor inhibition. *Circ Res*. 1994;74(5):1009–1013. <https://doi.org/10.1161/01.res.74.5.1009>.
 26. Bareyre FM, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Postinjury treatment with magnesium chloride attenuates cortical damage after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2000;17(11):1029–1039. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.1029>.
 27. Bareyre FM, Saatman KE, Helfaer MA, Sinson G, Weissner JD, Brown AL, McIntosh TK. Alterations in ionized and total blood magnesium after experimental traumatic brain injury: relationship to neurobehavioral outcome and neuroprotective efficacy of magnesium chloride. *J Neurochem*. 1999;73(1):271–280. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0730271.x>.
 28. Hoane MR. Assessment of cognitive function following magnesium therapy in the traumatically injured brain. *Magnes Res*. 2007;20(4):229–236. Available at: https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/assessment_of_cognitive_function_following_magnesium_therapy_in_the_traumatically_injured_brain_276440/article.phtml.
 29. Hoane MR, Gilbert DR, Barbre AB, Harrison SA. Magnesium dietary manipulation and recovery of function following controlled cortical damage in the rat. *Magnes Res*. 2008;21(1):29–37. Available at: https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/magnesium_dietary_manipulation_and_recovery_of_function_following_controlled_cortical_damage_in_the_rat_277376/article.phtml.
 30. Cernak I, Savic VJ, Kotur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2000;17(1):53–68. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.53>.
 31. Sen AP, Gulati A. Use of magnesium in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):91–99. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1016/j.nurt.2009.10.014>.
 32. Myrdal U, Leppert J, Edvinsson L, Ekman R, Hedner T, Nilsson H, Ringqvist I. Magnesium sulphate infusion decreases circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Physiol*. 1994;14(5):539–546. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1994.tb00412.x>.
 33. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: A pilot study. *Clin Sci*. 1995;89(6):633–636. <https://doi.org/10.1042/cs0890633>.
 34. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 2001;41(2):171–177. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006171.x>.
 35. von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache*. 2018;58(2):199–209. <https://doi.org/10.1111/head.13217>.
 36. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res*. 2008;21(2):101–108. Available at: https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/the_effects_of_magnesium_prophylaxis_in_migraine_without_aura_278046/article.phtml.
 37. Khani S, Hejazi SA, Yaghoobi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *J Headache Pain*. 2021;22(1):21. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01234-6>.
 38. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 2021;89:111294. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>.
 39. Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. *Biol Trace Elem Res*. 2019;192(2):244–251. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01663-0>.
 40. Schuette SA, Lashner BA, Janghorbani M. Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection. *J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18(5):430–435. <https://doi.org/10.1177/0148607194018005430>.
 41. Schiopu C, Ștefănescu G, Diaconescu S, Bălan GG, Gimiga N, Rusu E et al. Magnesium Orotate and the Microbiome-Gut-Brain Axis Modulation: New Approaches in Psychological Comorbidities of Gastrointestinal Functional Disorders. *Nutrients*. 2022;14(8):1567. <https://doi.org/10.3390/nu14081567>.
 42. Romeo V, Cazzaniga A, Maier JAM. Magnesium and the blood-brain barrier in vitro: Effects on permeability and magnesium transport. *Magnes Res*. 2019;32(1):16–24. Available at: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/magnesium_and_the_blood_brain_barrier_in_vitro_effects_on_permeability_and_magnesium_transport_315186/article.phtml.
 43. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, Mazur A, Pickering G, Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress Health*. 2021;37(5):1000–1009. <https://doi.org/10.1002/smi.3051>.
 44. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>.
 45. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2016;19(1):E97–112. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=19&page=E97>.
 46. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР, Головачева ВА и др. *Мигрень: клинические рекомендации*. М.; 2024. 92 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4.
 47. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):106. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0816-0>.

Информация об авторе:

Нестеровский Юрий Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>, yenest@bk.ru

Information about the author:

Yuriy E. Nesterovskiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L.O. Badalyan, Institute of Neurosciences and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>, yenest@bk.ru

Применение препарата Вертигохель® у пациентов с головокружением на фоне хронической ишемии головного мозга (результаты исследования)

С.Н. Дума[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9644-7904>, duma.svetlana@yandex.ru

О.В. Тимошенко, <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Одним из наиболее распространенных симптомов хронической ишемии головного мозга (ХИМ) является головокружение, значительно снижающее качество жизни пациентов.

Цель. Оценить эффект препарата Вертигохель® у пациентов с головокружением на фоне ХИМ в сравнении с Бетагистином и ноотропным препаратом (холина альфосцерат) через 3 нед. применения в рутинной практике.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование среди 30 пациентов с диагнозом «ХИМ», ведущей жалобой у которых было головокружение. Пациенты были распределены в 3 группы по 10 человек в каждой: первая группа дополнительно к стандартному лечению ХИМ холина альфосцератом получала препарат Вертигохель®; вторая группа принимала холина альфосцерат и Бетагистин; третья группа – только холина альфосцерат. На первом визите и в динамике (через одну и через три недели) выполнено неврологическое обследование, а также тестирование с помощью шкалы оценки головокружения (DHI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) головокружения.

Результаты. На фоне комбинированного лечения отмечено уменьшение степени головокружения до отсутствия в первой группе ($11,4 \pm 8,5$ балла) и легкого – во второй ($22,8 \pm 10,3$ балла) согласно среднему баллу по шкале DHI, при исходно более низком общем среднем балле в первой группе. Также прослеживалась положительная динамика по всем подшкалам DHI в группах комбинированного лечения на 7 ± 2 и 21 ± 2 дня. На монотерапии в третьей группе не выявлено клинически значимого уменьшения головокружения при незначительном снижении среднего балла по шкале DHI и ее подшкалам. Во всех группах зафиксировано уменьшение тревожности и депрессии по HADS.

Выводы. Вертигохель® обладает сравнительным терапевтическим эффектом с Бетагистином при комплексном применении с ноотропным препаратом у пациентов с головокружением на фоне ХИМ.

Ключевые слова: головокружение, хроническая ишемия головного мозга, консервативная терапия, биорегуляционные препараты, Вертигохель®, Бетагистин, холина альфосцерат

Благодарности. Работа выполнена частично по государственному заданию FWNR-2024–0002 при поддержке компании Хеель.

Для цитирования: Дума СН, Тимошенко ОВ. Применение препарата Вертигохель® у пациентов с головокружением на фоне хронической ишемии головного мозга (результаты исследования). *Медицинский совет.* 2025;19(3):36–44. <https://doi.org/10.21518/ms2025-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Vertigoheel® in patients with dizziness due to chronic cerebral ischemia (research results)

Svetlana N. Duma[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9644-7904>, duma.svetlana@yandex.ru

Olga V. Timoshchenko, <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. One of the most common symptoms of chronic cerebral ischemia (CCI) is dizziness, which significantly reduces the quality of life of patients.

Aim. To evaluate the effects of Vertigoheel® in treatment of patients with dizziness due to CCI in comparison with betahistine and a nootropic drug (choline alfoscerate) after 3 weeks in real clinical practice.

Materials and methods. A prospective comparative observational study was conducted among 30 patients diagnosed with CCI, whose main complaint was dizziness. Patients were divided into 3 groups, 10 patients in each group: the first group

received Vertigoheel® in addition to the standard treatment of CCI with choline alfoscerate; the second group took choline alfoscerate and betahistine; the third group – only choline alfoscerate. At the first visit and in dynamics (after 1 and 3 weeks), a neurological examination was performed, testing using the DHI, HADS and VAS scales.

Results. Against the background of combined treatment, a decrease in the degree of dizziness was noted to the absence in the first group (11.4 ± 8.5 points) and mild in the second (22.8 ± 10.3 points) according to the average score on the DHI scale, with an initially lower overall average score in the first group. Positive dynamics were also observed for all DHI subscales in the combined treatment groups on days 7 ± 2 and 21 ± 2 . During monotherapy in the third group, no clinically significant decrease in dizziness was found with an insignificant decrease in the average score on the DHI scale and its subscales. A decrease in anxiety and depression was recorded in all groups.

Conclusions. The bioregulatory therapy product has a therapeutic effect comparable to betahistine when used in combination with a nootropic drug in patients with dizziness associated with CCI.

Keywords: dizziness, chronic cerebral ischemia, conservative therapy, bioregulatory products, Vertigoheel®, Betahistine, choline alfoscerate

Acknowledgments. The work was partially carried out under state assignment FWNR-2024–0002 with the support of Heel.

For citation: Duma SN, Timoshchenko OV. Use of Vertigoheel® in patients with dizziness due to chronic cerebral ischemia (research results). *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-109>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Головокружение является не самостоятельным заболеванием, а симптомом, возникающим при различных по этиологии и патогенезу состояниях [1]. По данным клинических исследований, распространенность головокружения в различных группах населения составляет от 25,1 до 63% и увеличивается с возрастом [2–4]. Так, длительное эпидемиологическое наблюдение (1988–2012 гг.) в немецком центре головокружения и нарушения равновесия продемонстрировало, что головокружение испытывали 15–35% людей в течение жизни, 20% – в возрасте 60–70 лет, 30% – в возрасте 70–80 лет, 50% – в возрасте от 80 лет и старше [5], схожие данные получены и другими исследователями [6, 7]. Нарастание частоты головокружения с возрастом оказывает значительное негативное влияние на качество жизни больных. Ведь данные нарушения приводят к падениям, социальной дезадаптации, психоэмоциональным нарушениям и депрессии [8]. Несмотря на высокую выявляемость головокружения, в большинстве случаев окончательный диагноз не ставится даже после тщательного обследования у врачей общей практики. Это может быть связано с недостаточностью возможностей для уточнения диагноза на уровне первичного звена [9].

Не менее важен экономический и социальный аспект. Так, по данным анализа клиники Майо (США), продемонстрировано, что 3,5% обращений пациентов за экстренной помощью обусловлены головокружением [10]. По сравнению с пациентами с другими жалобами, пациенты с головокружением в приемном отделении получают больше обследований, им чаще проводится компьютерная и магнитно-резонансная томография, они больше времени проводят в приемном отделении и чаще госпитализируются. В США общие ежегодные расходы на медицинское обслуживание пациентов с головокружением составили 48,1 млрд долларов, не считая

дополнительные траты на сопутствующие состояния (тревожные расстройства, травмы при падениях, обширные инсульты вследствие недиагностированных мелких инсультов) [11].

На сегодняшний день предложен диагностический алгоритм для оценки природы головокружения. Кроме сбора анамнеза и анализа направительных диагнозов, рекомендован стандартный набор провокационных проб на головокружение и равновесие, который включает ортостатические пробы, форсированную гипервентиляцию в течение 3 мин, резкие повороты во время ходьбы или круговое вращение в вертикальном положении (шкала Тинетти), проба Барани на позиционное головокружение (Дикса – Холлпайка), проба Вальсавы, которая усиливает головокружение, обусловленное кранио-вертебральными аномалиями или перилимфатической фистулой, а также вызывает предобморочное состояние у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и толчковая проба. Рекомендованы дополнительные методы исследования: компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, аудиометрия, исследования состояния лабиринта, оценка сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов, которые могут вызывать побочные эффекты в виде головокружения, оценка патологии периферического анализатора, сбор данных о наличии черепно-мозговых травм и семейного анамнеза [12–14]. Подобные рекомендации наиболее актуальны в случае невестибулярного головокружения, когда проблема кроется за пределами вестибулярного аппарата. Невестибулярное (несистемное) головокружение разнообразно описывается пациентами в виде пошатывания, неустойчивости при ходьбе, шума в голове, ощущения, похожего на легкое опьянение, мушек перед глазами, потемнения в глазах, дурноты, «головокружения внутри головы», «легкости» и/или «тумана в голове» и возникает за счет нарушений, связанных с заболеваниями головного мозга, эндокринной

системы, сердечно-сосудистой системы и других заболеваний [15–17].

Наибольшие затруднения в диагностике и подборе терапии врачи испытывают при лечении пожилых пациентов. Наиболее распространенной причиной хронической вестибулярной дисфункции у пожилых является мульти-сенсорная недостаточность (пресбиатаксия), которая может быть обусловлена возрастными изменениями сенсорных систем (слух, зрение), снижением компенсаторных возможностей центральных механизмов равновесия, сосудисто-мозговой недостаточностью с преимущественным поражением вертебрально-базиллярной системы (ведущую роль играет поражение вестибулярных ядер ствола или вестибуломожжечковых связей) и присутствием периферического компонента за счет атеросклеротического поражения сосудов внутреннего уха [18; 19; 20, с. 58–70]. Поэтому если пожилой пациент жалуется на головокружение, необходимо при системном головокружении искать другие заболевания вестибулярной системы, не связанные с хронической ишемией головного мозга (ХИМ), или предположить транзиторную ишемическую атаку, а при несистемном головокружении (неустойчивость) исключить проприоцептивные нарушения, мозжечковые атаксии, двустороннюю вестибулопатию, психогенное головокружение. Наличие жалоб пациентов на несистемное головокружение, нарушение сна, снижение работоспособности может быть проявлением ХИМ, однако часто указывают на тревожные расстройства, в диагностике которых большое значение имеет оценка психического статуса, консультация психиатра.

По современным данным литературы, согласно которым наиболее частой причиной неясного хронического головокружения служит персистирующее перцептивное постуральное головокружение (ПППГ), являющееся хроническим вестибулярным расстройством, характеризующимся эпизодами головокружения, неустойчивости и проблемами с равновесием и ощущением головокружения при определенных позах или движениях тела, таких как стояние, сидение или вставание [21]. Вероятно, значительная часть пациентов, включенных в исследование, имели ПППГ.

Предположить связь несистемного головокружения с ХИМ возможно, если есть рассеянная неврологическая симптоматика, когнитивные нарушения [12, 13]. Крайне важно правильно подбирать оптимальную терапию у пациентов с головокружением, учитывая нарушение микроциркуляции, которое играет определенную роль в таких состояниях, как гипертония, атеросклероз, инфаркт миокарда, сахарный диабет [13, 22]. Неадекватное купирование головокружения при ХИМ может усугубить когнитивные нарушения, повысить риск падений и снизить качество жизни пациента. Оптимальная терапия должна быть направлена на улучшение церебральной перфузии, нейропротекцию и купирование симптомов. Выбор медикаментозных средств должен учитывать патогенетические механизмы головокружения (центральные или периферические), наличие сопутствующих заболеваний и индивидуальную переносимость [23].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата Вертигохель® в сравнении с Бетагистином и ноотропным препаратом (холина альфосцерат) через 3 нед. применения на клинические показатели у пациентов с головокружением на фоне ХИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное наблюдательное исследование выполнено в поликлинике Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН г. Новосибирска в ноябре-декабре 2024 г. В исследовании наблюдались 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте 40–75 лет (средний возраст – $56,0 \pm 13,4$ года) с диагнозом «хроническая ишемия мозга», ведущей жалобой у которых было головокружение. Протокол исследования был одобрен, пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на 3 группы по 10 человек, сопоставимые по клинической характеристике заболевания: пациенты первой группы дополнительно к стандартному лечению ХИМ холина альфосцерату (ноотропное средство, холиномиметик центрального действия, 1200 мг/сут) получали препарат Вертигохель® по 1 таблетке 3 раза в день; пациенты второй группы дополнительно к стандартному лечению ХИМ холина альфосцерату получали Бетагистин по 48 мг/сут; пациенты третьей группы получали только стандартное лечение ХИМ холина альфосцерат. Все пациенты получали базисную терапию фоновых сосудистых заболеваний, проводившуюся в соответствии с клиническими рекомендациями (антигипертензивную – комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами кальциевых каналов, гиполипидемическую, антиагрегантную терапию – по показаниям). У всех пациентов оценивали динамику неврологического статуса, когнитивный статус и степень выраженности головокружения до начала лечения (1-й визит), через 1 нед. $\pm$ 2 дня (2-й визит) и по завершении исследования через 3 нед. $\pm$ 2 дня (3-й визит).

Критерии включения в исследование: лица мужского и женского пола с наличием вестибуло-атактического синдрома на фоне ХИМ (I67.8 по МКБ-10); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз «ХИМ» устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) и общепринятыми критериями, включающими клинические данные и характерные изменения, выявленные при следующих методах исследования: компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (2–3-я стадия по Фазекасу) и ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий.

Критерии невключения: прогрессирующие или рецидивирующие заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора (в частности, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, шваннома преддверно-улиткового нерва),

расстройства центральных отделов вестибулярного анализатора (инсульт, рассеянный склероз, патология мозжечка), прием препаратов, способных затруднить оценку результатов лечения (вестибулярных супрессантов, препаратов с ноотропным и анксиолитическим эффектом, психотропных средств, антидепрессантов, бетагистина дигидрохлорида) за 3 мес. до начала исследования, а также злокачественные новообразования, психические расстройства (деменция, хронический алкоголизм, клинически выраженная депрессия), грубые нарушения зрения, беременность, патология сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения ритма).

Для всех пациентов на первом визите проводились сбор демографических показателей (возраст, пол), анамнеза, жалоб, данных сопутствующей терапии, результатов физического осмотра, оценка артериального давления и частоты сердечных сокращений, антропометрия с расчетом индекса массы тела. Выполнялось неврологическое обследование и отоневрологические обследования: проба Дикса – Холлпайка и др. (для исключения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ)), оценено наличие нистагма, нарушений равновесия и ходьбы по шкале Тинетти (M.E. Tinetti, 1986). Длительность выполнения теста – 8–10 мин. Разделы, оценивающие ходьбу и равновесие, выполняются врачом, находящимся в непосредственной близости от пациента, проводится балльная оценка поддержания равновесия сидя, при вставании (устойчивость сразу после вставания в течение 5 сек), равновесие стоя (длительное стояние в течение 1 мин), устойчивость при толчке в грудь, стояние с закрытыми глазами, поворот на 360°, присаживание на стул, инициация ходьбы, длина, высота и симметричность шага, непрерывность ходьбы, степень покачивания туловища при ходьбе. Интерпретация оценки: <24 баллов – риск падений, <19 баллов – высокий риск падений, максимальная оценка всего теста – 28 баллов. Также были выполнены координаторные пробы (пальце-носовая и пяточно-коленная) и оценка устойчивости в позе Ромберга.

Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью шкалы оценки головокружения DHI (Dizziness Handicap Inventory). Шкала DHI включает 25 вопросов с тремя вариантами ответов: «да» оценивается в 4 балла, «иногда» – 2 балла, «нет» – 0 баллов. Таким образом, суммарный балл по DHI может составлять от 0 (нет головокружения) до 100 (очень выраженное головокружение). Считается, что головокружение отсутствует, если суммарный показатель DHI ниже 14 баллов. При сумме баллов от 1 до 30 имеется легкое головокружение, от 31 до 60 – умеренное, свыше 60 – выраженное головокружение. DHI имеет 3 подшкалы: функциональную (по ней оценивают, в какой степени головокружение нарушает повседневную активность больного), эмоциональную (в какой степени головокружение нарушает эмоциональное состояние больного) и физикальную (в какой степени движения головы и тела влияют на головокружение).

Также применялась визуальная аналоговая шкала головокружения (ВАШ). Шкала представляет собой прямую горизонтальную линию длиной 100 мм. Пациент самостоятельно отмечал на этой линии вертикальной чертой выраженность нарушения координации при ходьбе, испытываемого им в день обследования. За количественную оценку интенсивности головокружения и нарушения координации принимали длину отрезка (мм), указанную пациентом: 00 мм – нет нарушений; 10–30 мм – легкие нарушения; 40–60 мм – умеренные нарушения; 70–80 мм – тяжелые нарушения; 90–100 мм – очень сильная атака.

Дополнительно проводилась оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Шкала HADS состоит из двух формально разделенных частей: HADS-A – шкала оценки уровня тревоги и HADS-D – шкала оценки выраженности депрессии. Каждому из семи утверждений предлагается 4 варианта ответа. Пациент выбирает тот из ответов, который ближе всего описывает его состояние, после чего баллы, соответствующие его ответам, суммируются. Суммарное число баллов по 7 вопросам шкалы HADS-A: 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги); 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога»; 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога». Суммарное число баллов по 7 вопросам шкалы HADS-D: 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии); 8–10 баллов – «субклинически выраженная депрессия»; 11 баллов и выше – «клинически выраженная депрессия».

На втором (через 1 нед. $\pm$ 2 дня) и третьем (через 3 нед. $\pm$ 2 дня) визитах проводился сбор жалоб, данных сопутствующей терапии, физического осмотра, оценка гемодинамики, неврологическое обследование, тестирование с помощью шкал DHI, HADS и ВАШ. Также проводилась оценка безопасности переносимости терапии препарата Вертигохель® на основании данных о нежелательных явлениях и побочных действиях.

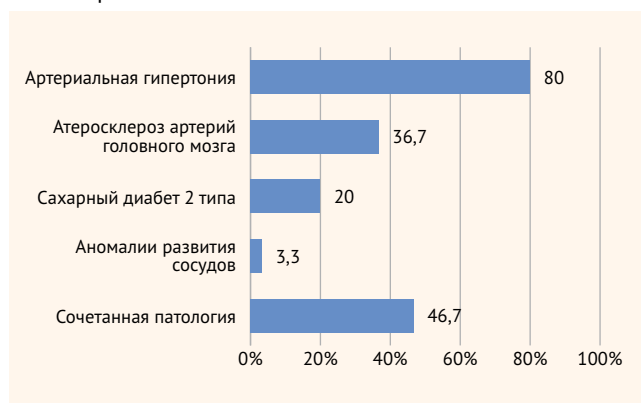
РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты предъявляли жалобы на головокружение, шум в голове, головные боли, 30% пациентов отмечали ухудшение внимания и концентрации (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) – 24 балла, что соответствовало умеренным когнитивным расстройствам), 27% – снижение умственной работоспособности (MoCA-тест) – 25 баллов), у 13% – нарушение сна, речи, походки, слабость в конечностях. Описание пациентами головокружения: иллюзорное нарушение устойчивости тела (часы или минуты) при ходьбе. Головокружение чаще было связано с такими провоцирующими факторами, как ходьба на улице, подъем по лестнице, с постели, пребывание в лифте, метро и т. д. Пациенты часто указывали на ощущение «тумана в голове», чувства легкого опьянения.

Наиболее частой причиной развития ХИМ являлась гипертоническая болезнь (80%) (рис. 1). На втором месте – атеросклероз сосудов головного мозга (36,7%), на третьем

● **Рисунок 1.** Причины развития хронической ишемии головного мозга

● **Figure 1.** Causes of development of chronic cerebral ischemia Note: VSD+PA – vegetative-vascular dystonia with isolated panic attacks



месте – сахарный диабет 2-го типа (20%). Редко отмечалась аномалия развития сосудов (3,3%). Сочетанная патология наблюдалась у 46,7% пациентов.

Отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний в изучаемой когорте пациентов: хроническая сердечная недостаточность (63,3%), ишемическая болезнь сердца (16,6%), ожирение (26,7%), заболевания щитовидной железы (13,3%), хроническая болезнь почек (23,3%), нарушение толерантности к глюкозе (6,7%), артриты (40%), хронические гастриты (46,7%), желчекаменная болезнь (3,3%).

Позиционные пробы свидетельствовали об отсутствии ДППГ. При выполнении координационной пробы Ромберга нарушение равновесия отмечено у 90% пациентов (27 человек) различной степени выраженности. Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы без выраженных нарушений. По результатам оценки равновесия и ходьбы по шкале Тинетти у 80% обследованных имелся риск падений, у 10% – высокий риск падений. Спонтанный горизонтальный нистагм, усиливающийся при отведении

глаз в крайние положения и в положении лежа, выявлен у 16,7% обследованных и вертикальный нистагм вниз и вверх – у 10% пациентов.

Характеристика клинико-демографических данных представлена в *таблице*. В исследуемой когорте преобладающую долю составили женщины (66,7%). В первую группу были включены пациенты более молодого возраста – $48,2 \pm 16,9$ года, во вторую и третью – пациенты более старшего возраста – $62,4 \pm 8,5$ и $57,5 \pm 10,2$ года соответственно. Исследуемые были сопоставимы по статусу курения: всего курили в настоящее время 16,7% пациентов, злоупотребляющие алкоголем включены не были. При оценке гемодинамических показателей среднее систолическое артериальное давление среди всех обследованных пациентов составило $135,2 \pm 10,9$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление – $80,3 \pm 8,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – $66,5 \pm 6,4$ в минуту, данные показатели не различались в исследуемых группах. Гипотензивных состояний, которые могут вызывать постуральное головокружение и падения, не выявлялось.

Далее мы проанализировали результаты тестирования среди пациентов исследуемых групп до первого визита, через 1 нед. ± 2 дня (визит 2) и через 3 нед. ± 2 дня лечения (визит 3). На первом визите средний общий балл по шкале DHI составил $44,2 \pm 18,6$, $53,2 \pm 20,7$ и $45,2 \pm 15,3$ в первой, второй и третьей группах, что соответствовало умеренному головокружению (*рис. 2*). На фоне комбинированного лечения отмечено уменьшение степени головокружения до отсутствия в первой группе ($11,4 \pm 8,5$ балла) и легкого – во второй ($22,8 \pm 10,3$ балла), при исходно более низком общем среднем балле в первой группе. В первой группе на фоне лечения препаратом Вертигохель® и холина альфосцератом зафиксировано уменьшение общего среднего балла на 33, во второй группе при применении Бетагистина и холина альфосцерата – на 23 балла.

● **Таблица.** Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

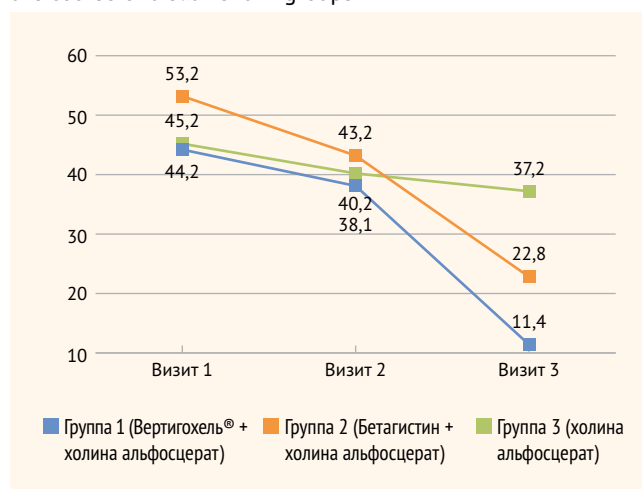
● **Table.** Clinical characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Параметр	Все пациенты, n = 30	Первая группа, n = 10	Вторая группа, n = 10	Третья группа, n = 10
Мужчины	10 (33,3)	1 (10)	4 (40)	5 (50)
Женщины, n (%)	20 (66,7)	9 (90)	6 (60)	5 (50)
Возраст, лет, M $\pm$ SD	$56,0 \pm 13,4$	$48,2 \pm 16,9$	$62,4 \pm 8,5$	$57,5 \pm 10,2$
Курение в настоящее время, n (%)	5 (16,7)	2 (20)	2 (20)	1 (10)
Злоупотребление алкоголем в настоящее время, n (%)	0	0	0	0
Индекс массы тела, кг/м ² , M $\pm$ SD	$28,7 \pm 4,4$	$28,1 \pm 5,5$	$29,9 \pm 4,6$	$28,1 \pm 2,9$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., M $\pm$ SD	$135,2 \pm 10,9$	$132,8 \pm 8,5$	$133,1 \pm 10,8$	$139,6 \pm 12,9$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., M $\pm$ SD	$80,3 \pm 8,9$	$79,8 \pm 10,8$	$78,6 \pm 8,3$	$82,5 \pm 8,1$
Частота сердечных сокращений, в минуту, M $\pm$ SD	$66,5 \pm 6,4$	$65,8 \pm 7,9$	$64,0 \pm 4,1$	$65,0 \pm 7,0$

Примечание: M $\pm$ SD – среднее $\pm$ стандартное отклонение.

● **Рисунок 2.** Средний суммарный балл по шкале DHI в течение курса лечения в группах

● **Figure 2.** Average total score on the DHI scale during the course of treatment in groups



Также прослеживалась положительная динамика по всем подшкалам DHI в группах комбинированного лечения на 7 ± 2 и 21 ± 2 день (рис. 3–5). На монотерапии (холина альфосцерат) в третьей группе не выявлено клинически значимого уменьшения головокружения при незначительном снижении среднего балла по шкале DHI и ее подшкалам.

Исходно, согласно среднему баллу по шкале HADS-A, в первой группе наблюдали субклинически выраженную тревогу ($8,0 \pm 3,9$ балла), во второй и третьей группах достоверно выраженные симптомы тревоги отсутствовали ($7,7 \pm 4,6$ и $7,9 \pm 4,2$ балла соответственно) (рис. 6). В динамике на 3-м визите во всех группах зафиксировано уменьшение тревожности: на фоне комбинированного лечения в среднем на 2 балла, на монотерапии – на 1,5 балла.

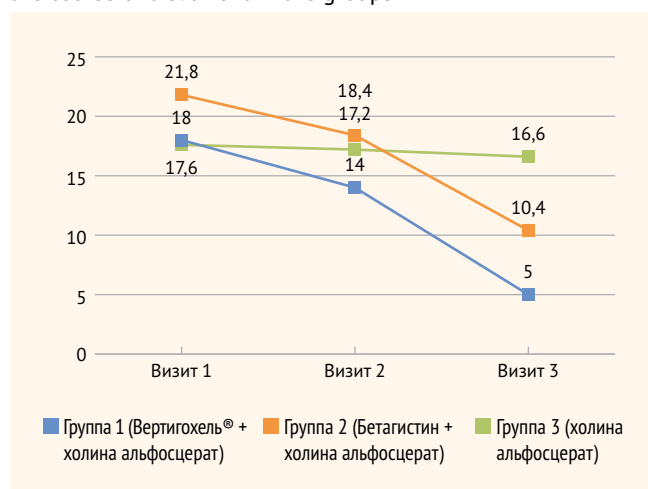
Исходно более выраженную депрессию наблюдали во второй группе (субклинически выраженная депрессия – $9,1 \pm 4,8$ балла), в первой и третьей достоверно выраженные симптомы депрессии отсутствовали ($5,7 \pm 2,4$ и $6,4 \pm 3,3$ балла) (рис. 7). Положительная динамика в виде уменьшения среднего балла прослеживалась во всех группах, более выраженная во второй (на 3 балла).

В первый день обследования по шкале ВАШ головокружения пациенты отметили умеренные нарушения координации при ходьбе во всех исследуемых группах (рис. 8). Значительное улучшение отмечено в группах пациентов, получающих комбинированную терапию: улучшение среднего показателя в 2 раза, что соответствовало субъективным легким нарушениям координации при ходьбе. Напротив, на монотерапии были минимальные клинически значимые изменения, несмотря на проводимую терапию, через 3 нед. пациенты сообщали об умеренных нарушениях координации.

Нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, не отмечено, переносимость была хорошей во всех группах. Суммарно положительная динамика на фоне лечения в виде субъективного и объективного

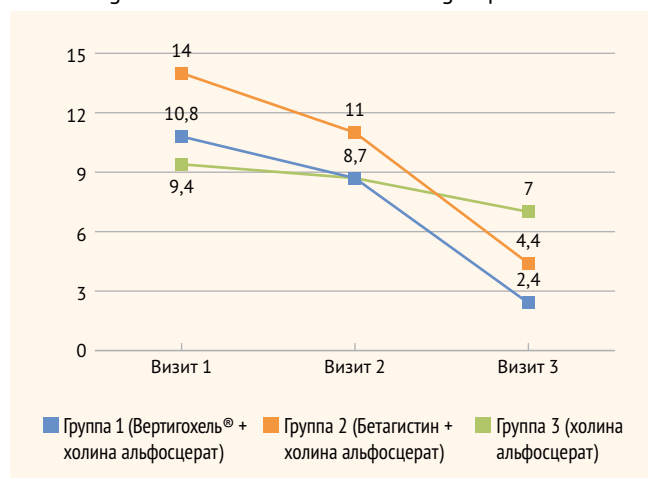
● **Рисунок 3.** Средний балл по функциональной подшкале DHI в течение курса лечения в группах

● **Figure 3.** Mean score on the DHI functional subscale during the course of treatment in the groups



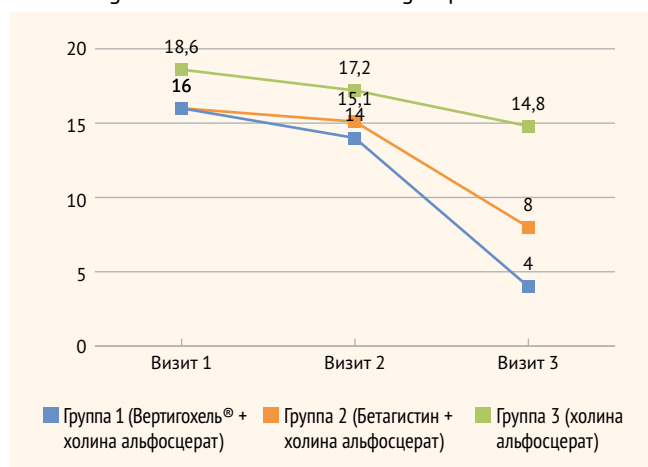
● **Рисунок 4.** Средний балл по эмоциональной подшкале DHI в течение курса лечения в группах

● **Figure 4.** Average score on the emotional subscale of the DHI during the course of treatment in the groups



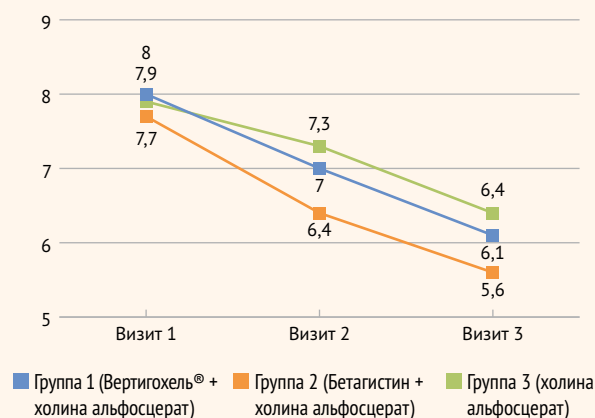
● **Рисунок 5.** Средний балл по физикальной подшкале DHI в течение курса лечения в группах

● **Figure 5.** Mean score on the physical subscale of the DHI during the course of treatment in groups



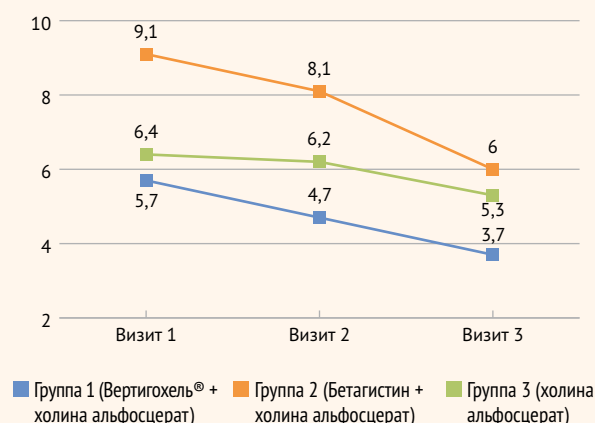
● **Рисунок 6.** Средний балл по шкале HADS-A в течение курса лечения в группах

● **Figure 6.** Mean HADS-A score during the course of treatment in groups



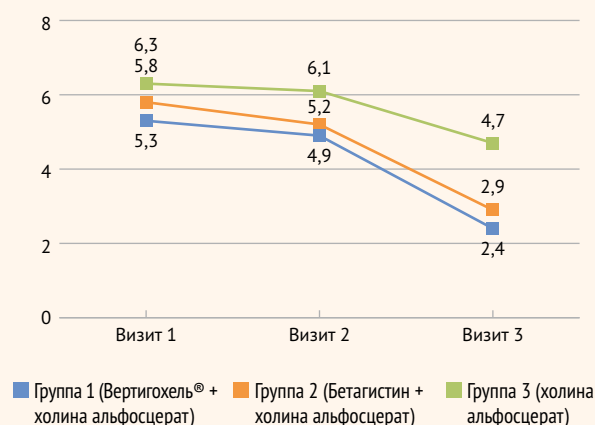
● **Рисунок 7.** Средний балл по шкале HADS-D в течение курса лечения в группах

● **Figure 7.** Mean HADS-D score during treatment in groups



● **Рисунок 8.** Средний балл по ВАШ в течение курса лечения в группах

● **Figure 8.** Average VAS score during the course of treatment in groups



уменьшения головокружения зафиксирована на фоне комбинированного лечения (Вертигохель® + холина альфосцерат или Бетагистин + холина альфосцерат) в сравнении с монотерапией холина альфосцератом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В медикаментозной терапии головокружения наиболее часто используются однокомпонентные одноцелевые препараты, такие как Бетагистин, дименгидринат, Гинкго Билоба. Однако вышеуказанные препараты могут обладать побочными эффектами и риском нежелательных взаимодействий у полиморбидных и особенно у пожилых пациентов [13].

В настоящем исследовании мы демонстрируем, что комбинированное лечение через 3 нед. терапии привело к снижению степени выраженности головокружения до его отсутствия в группе пациентов, принимавших Вертигохель® + холина альфосцерат, и до легкого в группе пациентов, принимавших Бетагистин + холина альфосцерат. Следует отметить, что среди пациентов в группе, которым была назначена терапия Бетагистин + холина альфосцерат, исходно наблюдалась более выраженная степень головокружения, исходя из общего среднего балла по шкале DHI. Одновременно в группе на монотерапии (холина альфосцерат) отмечена незначительная положительная динамика и в некоторых случаях ее отсутствие.

Вертигохель® – многокомпонентный гомеопатический препарат, содержащий активные вещества, такие как *Anamirta cocculus*, *Conium maculatum*, *Ambra grisea* и *Petroleum rectificatum*. Эти компоненты оказывают многоцелевое действие на эндотелиальную сосудистую сеть, а также психотонизирующее и олигодинамическое действие. Механизм действия препарата Вертигохель® оценен в фундаментальном научном исследовании и заключается в активации ферментов, способствующих синтезу цАМФ, цГМФ; подавлении фермента, способствующего дальнейшему метаболизму цАМФ, цГМФ и накоплению цАМФ и цГМФ, что способствует улучшению микроциркуляции и снижению симптомов головокружения [24], таким образом, обуславливая его широкое применение для лечения головокружений различной этиологии.

Нами в литературе найдено несколько клинических когортных и рандомизированных исследований и метаанализ клинических испытаний по оценке препарата Вертигохель® у пациентов с головокружением, по результатам которых продемонстрирована его эффективность при различных типах головокружения, включая вестибулярное, сосудистое и связанное с укачиванием в транспорте [25–28]. Так, в исследовании, проведенном W. Issing et al. в 2005 г., было установлено, что препарат Вертигохель® не уступает по эффективности экстракту гинкго билоба в снижении частоты и интенсивности приступов головокружения на фоне атеросклероза сосудов головного мозга [27]. По данным рандомизированного мультицентрового двойного слепого контролируемого исследования, включающего 493 пациента с артериальной гипертензией и головокружениями, получавших

препарат Вертигохель® по 1 таблетке 3 раза в день в течение 9 мес., показана сопоставимость по терапевтической эффективности со стандартными лекарственными препаратами для уменьшения частоты, продолжительности и интенсивности приступов головокружения. Терапевтический эффект был достигнут у 82% пациентов, 80% приступов головокружений длительностью более двух минут на исходном уровне снизились до 26% при последнем осмотре [24].

Отмечена хорошая переносимость терапии во всех исследуемых группах, побочных эффектов не отмечено. Комбинацию препарата Вертигохель® с другими методами лечения можно считать перспективным подходом к лечению пациентов с головокружением на фоне хронических цереброваскулярных заболеваний.

ВЫВОДЫ

По результатам исследования была продемонстрирована терапевтическая эффективность препарата Вертигохель®. Препарат Вертигохель® при приеме 3 таблетки в сутки в комбинации с холина альфосцератом 1200 мг в сутки улучшает состояние, уменьшает выраженность и частоту головокружения, снижает тревожность пациентов, страдающих головокружением на фоне хронических цереброваскулярных заболеваний. Препарат Вертигохель® продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости.



Поступила / Received 18.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025

Принята в печать / Accepted 14.03.2025

Список литературы / References

- Xing Y, Si L, Zhang W, Wang Y, Li K, Yang X. Etiologic distribution of dizziness/vertigo in a neurological outpatient clinic according to the criteria of the international classification of vestibular disorders: a single-center study. *J Neurol*. 2024;271(5):2446–2457. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12166-3>.
- Stam H, van Vugt VA, Twisk JWR, Finne-Soveri H, Garms-Homolová V, Declercq A et al. The Prevalence and Persistence of Dizziness in Older European Home Care Recipients: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):338–343. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.09.008>.
- Kim EJ, Song HJ, Lee HI, Kwon E, Jeong SH. One-year prevalence and clinical characteristics in chronic dizziness: The 2019–2020 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Neurol*. 2022;13:1016718. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1016718>.
- Kammerlind AS, Peolsson A, Johansson MM. Dizziness in older persons at high risk of future hospitalization: prevalence, differences between those with and without dizziness, and effect of a proactive primary care intervention. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02910-1>.
- Burmeister J, Bock E, Gerwig M, Frings M, Arweiler-Harbeck D, Diener H, Obermann M. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of vertigo disorders in a specialized multidisciplinary outpatient clinic. (P1.322). *Neurology*. 2015;84(14_Suppl). https://doi.org/10.1212/WNL.84.14_supplement.P1.322.
- Wassermann A, Finn S, Axer H. Age-Associated Characteristics of Patients With Chronic Dizziness and Vertigo. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022;35(4):580–585. <https://doi.org/10.1177/08919887211036185>.
- Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, Bindels PJ, Horst HE. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract*. 2010;11:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-2>.
- Lindell E, Kollén L, Johansson M, Karlsson T, Rydén L, Falk Erhag H et al. Benign paroxysmal positional vertigo, dizziness, and health-related quality of life among older adults in a population-based setting. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(5):1637–1644. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06357-1>.
- Zwergal A, Mantokoudis G, Heg D, Kerkeni H, Diener S, Kalla R et al. What is the current status of primary care in the diagnosis and treatment of patients with vertigo and dizziness in Switzerland? A national survey. *Front Neurol*. 2023;14:1254080. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1254080>.
- Saber Tehrani AS, Coughlan D, Hsieh YH, Mantokoudis G, Korley FK, Kerber KA et al. Rising annual costs of dizziness presentations to U.S. emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):689–696. <https://doi.org/10.1111/acem.12168>.
- Ruthberg JS, Rasendran C, Kocharyan A, Mowry SE, Otteson TD. The economic burden of vertigo and dizziness in the United States. *J Vestib Res*. 2021;31(2):81–90. <https://doi.org/10.3233/VES-201531>.
- Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, Доронина ОВ, Захаров ВВ, Колоколов ОВ и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
- Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
- Локшина АБ, Захаров ВВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
- Lokshina AB, Zakharov VV. Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
- Брандт Т, Дитерих М, Штрупп М. *Головокружение*. М.: Практика; 2009. 200 с.
- Jiam NT, Murphy OC, Gold DR, Isanhart E, Sinn DI, Steenerson KK, Sharon JD. Nonvestibular Dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021;54(5):999–1013. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.05.017>.
- Верткин АЛ. *Головокружение*. М.: Эксмо; 2017. 74 с. Режим доступа: <http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2019/02/golovokruzenie.pdf>.
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. *Головокружение: диагностика и лечение, распространенные ошибки*. М.: МИА; 2009. 152 с.
- Замерград МВ. Особенности головокружения в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(6-2):3–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115623-8>.
- Zamergrad MV. Characteristics of dizziness in elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6-2):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115623-8>.
- Дума СН. Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):55–59. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-55-59>.
- Duma SN. Treatment of vertigo in elderly patients with chronic cerebrovascular disease. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):55–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-55-59>.
- Дума СН. Сосудистый психоорганический синдром в пожилом возрасте. Оценка способности к самообслуживанию по шкале инструментальной активности повседневной жизни. В: Воевода МИ, Абрамович СГ (ред.). *Современные аспекты профилактики, реабилитации и курортной медицины: новые подходы и актуальные исследования*. Новосибирск: Наука; 2020. 312 с.
- Антоненко ЛМ, Застенская ЕН. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136–140. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>.
- Antonenko LM, Zastenskaya YeN. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>.
- Живолупов СА, Самарцев ИН. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека*. 2012;(7):87–94. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8428>.
- Zhivolupov SA, Samartsev IN. Modern Clinical Analysis Of Cerebrovascular Diseases: Key Issues Of Differential Diagnosis And Pathogenetic Treatment. *Farimateka*. 2012;(7):87–94. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8428>.
- Чугунов АВ, Кабанов АА, Казаков АЮ. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга. *Нервные болезни*. 2021;(3):25–30. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.

- Chugunov AV, Kabanov AA, Kazakov A.Yu. Complex therapy of patients with chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2021;(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.
24. Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;46(1):23–35. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1330>.
 25. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(1):23–29. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296821>.
 26. Klopp R, Niemer W, Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study. *Microvasc Res*. 2005;69(1-2):10–16. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2004.11.005>.
 27. Issing W, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11(1):155–160. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.155>.
 28. Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo: a randomized double-blind controlled clinical study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(8):879–885. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.8.879>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Концепция и дизайн исследования – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Написание текста – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Сбор и обработка материала – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Обзор литературы – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Анализ материала – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Статистическая обработка – О.В. Тимошенко
 Редактирование – С.Н. Дума, О.В. Тимошенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Дума

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Study concept and design – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Text development – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Collection and processing of material – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Literature review – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Material analysis – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Statistical processing – Olga V. Timoshchenko
 Editing – Svetlana N. Duma, Olga V. Timoshchenko
 Approval of the final version of the article – Svetlana N. Duma

Информация об авторах:

Дума Светлана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем внутренних болезней, врач-невролог высшей категории, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; duma.svetlana@yandex.ru

Тимошенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; lentis@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Duma, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Internal Diseases, Neurologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; duma.svetlana@yandex.ru

Olga V. Timoshchenko, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Cardiologist; Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; lentis@yandex.ru

Вестибулярная мигрень глазами отоневролога

О.В. Зайцева✉, <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>, o.v.zaytseva@yandex.ru

А.Л. Лацинова, <https://orcid.org/0009-0001-2072-6891>, 0331230@mail.ru

Т.Г. Баскова, <https://orcid.org/0009-0001-8575-915X>, baskova_t@list.ru

Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Головная боль и головокружение – две наиболее частые жалобы на приеме у врачей разных специальностей. Более того, при углубленном опросе нередко выясняется несомненная связь этих двух симптомов – последовательное или одновременное возникновение. Сложность постановки диагноза вестибулярной мигрени (ВМ) заключается в вариативности клинической симптоматики с широчайшим разнообразием и неоднозначностью вестибулярных реакций, а также в отсутствии инструментальных возможностей достоверной диагностики – в настоящее время диагноз ВМ устанавливается только на основании принятых международным медицинским сообществом клинических критериев. Не менее остро стоящая проблема – дифференциальная диагностика ВМ и болезни Меньера. Оба заболевания диагностируются исключительно клинически (по принятым клиническим критериям) и имеют множественные пересечения клинической картины. Нередко пациентам с ВМ в течение многих лет не только проводят лечение по протоколам ведения пациентов с болезнью Меньера, но и выполняют хирургические вмешательства, не приносящие в итоге ни малейшего облегчения. Но даже постановка верного диагноза ВМ не является гарантией быстрого и качественного подбора профилактического лечения, поскольку спектр применяемых групп препаратов велик (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, моноклональные антитела к CGRP, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадрепинефина – из ряда т. н. противоболевых антидепрессантов, противосудорожные препараты, некоторые антипсихотические препараты), а их эффективность не превышает 75%. Но самая сложная ситуация – сочетание двух заболеваний с переплетением и без того схожих и трудно диагностируемых, усугубляющих течение друг друга ВМ и болезни Меньера у одного пациента.

Ключевые слова: вестибулярный синдром, вестибулярные нарушения, головокружение, vertigo, мигрень, вестибулярная мигрень, мигренозное головокружение, мигрень-ассоциированное головокружение, головная боль, цефалгия, болезнь Меньера, Номигрен

Для цитирования: Зайцева ОВ, Лацинова АЛ, Баскова ТГ. Вестибулярная мигрень глазами отоневролога. *Медицинский совет*. 2025;19(3):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2025-112>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Otoneurologist's impression of vestibular migraine

Olga V. Zaytseva✉, <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>, o.v.zaytseva@yandex.ru

Anna L. Latsinova, <https://orcid.org/0009-0001-2072-6891>, 0331230@mail.ru

Taisiya G. Baskova, <https://orcid.org/0009-0001-8575-915X>, baskova_t@list.ru

National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Headache and dizziness are the two most common complaints in patients who see doctors of different specialties. Moreover, an undoubted association between these two symptoms (simultaneous vs sequential occurrence) is identified during the depth patient enquiry. Variability of clinical symptoms together with the widest diversity and ambiguity of vestibular reactions, as well as the lack of instrumental options for adequate diagnosis complicates diagnosis of vestibular migraine (VM). VM is currently diagnosed only on the basis of clinical criteria accepted by the international medical community. The differential diagnosis between VM and Meniere's disease is no less urgent. Both diseases are only diagnosed using clinical symptoms (based on accepted clinical criteria) and have multiple overlaps in clinical presentation. In many cases, patients with VM are not only treated according to the Meniere's disease patient management protocol for many years, but also undergo surgical interventions eventually bringing absolutely no relief. However, even a true diagnosis of VM does not guarantee a fast and high-quality choice of preventive treatment due to a large range of groups of drugs used (beta-blockers, calcium channel blockers, anti-CGRP monoclonal antibodies, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors amongst the so-called pain-relieving antidepressants, antiepileptic drugs, some antipsychotic drugs), and their efficacy does not exceed 75%. But the combination of two diseases with interweaving of similar enough and difficult to diagnose VM and Meniere's disease aggravating the course of each other in one patient represents the most difficult situation.

Keywords: vestibular syndrome, vestibular disorders, dizziness, vertigo, migraine, vestibular migraine, migraine dizziness, migraine-associated dizziness, headache, cephalgia, Meniere's disease, Nomigren

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль и головокружение – две наиболее частые жалобы на приеме у врачей разных специальностей. Более того, при углубленном опросе нередко выясняется несомненная связь этих двух симптомов – последовательное или одновременное возникновение.

Еще во II в. н. э. греческий врач Аретеус описал новый тип головной боли, который назвал «гетерокrania», при которой «глаза могут двигаться назад и вперед и у пациента кружится голова» [1]. В XIX в. выдающийся невролог Эдвард Ливинг подробно описал разнообразные клинические признаки мигрени, включая «эпилептическое головокружение». Доктор Ливинг отмечал, что головокружение встречается примерно у 10% его пациентов с мигренью. Позднее, в т. ч. и в современных исследованиях, подобная частота сосуществования головной боли и головокружения нашла подтверждение: так, в далеких 1960-х гг. педиатрами была отмечена взаимосвязь мигрени и пароксизмального головокружения у детей [2, 3].

Парадоксально, но давний интерес к сочетанию двух мучительных симптомов: головокружения и мигренозной головной боли – на протяжении десятилетий не выливался в формирование единого и четкого понятия, которое бы объединяло оба симптома. На сегодня не только в разных странах, но и в одной медицинской организации могут использоваться конкурирующие, а фактически дублирующие термины: «мигрень-ассоциированное головокружение», «мигренозное головокружение», «доброкачественное рецидивирующее головокружение», «связанная с мигренью вестибулопатия», «доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста» и «вестибулярная мигрень» (ВМ). В настоящее время именно термин «вестибулярная мигрень» все же признается мировым сообществом отоневрологов и цефалологов как наиболее приемлемый.

Распространенность ВМ варьирует от страны к стране и, по данным популяционных исследований, составляет в среднем 1–2,7% [4, 5]. Отмечено, что у пациентов с рецидивирующим головокружением неизвестной (неуточненной) этиологии встречаемость мигрени колеблется от 60 до 80% [6]. В узкоспециализированных клиниках головной боли ВМ составляет 10–20% всех случаев мигрени [7, 8].

Патогенез ВМ по-прежнему остается дискуссионным и базируется на возможных генетической, нейрохимической и воспалительной теориях возникновения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ МИГРЕНИ

Диагноз ВМ устанавливается исключительно клинически: на основании анамнеза и наблюдения особенностей повторяющихся приступов головокружения и мигрени, исключении других причин как головной боли, так

и головокружения [9–11]. Усложняет постановку диагноза не только широта клинических проявлений, но и получаемые результаты вестибулологического тестирования пациентов с ВМ во время приступов и в межприступном периоде, которые могут быть от абсолютно нормативных до трудно интерпретируемых, в т. ч. из-за смешанной вестибулярной симптоматики [12].

В настоящее время диагноз ВМ устанавливается на основании принятых международным сообществом клинических критериев [13]:

- А. Не менее пяти эпизодов, соответствующих критериям С и D.
- В. Анамнез мигрени с/без ауры.
- С. Вестибулярные симптомы умеренной или сильной интенсивности, продолжительностью от 5 мин до 72 ч.
- D. По крайней мере половина эпизодов головокружения связана хотя бы с одним из следующих трех мигренозных признаков:
 1. Головная боль, имеющая по крайней мере два из следующих четырех признаков:
 - а) односторонняя локализация,
 - б) пульсирующий характер,
 - в) умеренная или сильная интенсивность,
 - г) усиление при обычной физической нагрузке.
 2. Фотофобия и фонофобия.
 3. Зрительная аура.
- Е. Не объясняется другими вестибулярными расстройствами.

В соответствии с диагностическими критериями ВМ при сборе анамнеза необходимо тщательно выяснить характер, интенсивность, продолжительность каждого перенесенного эпизода головокружения, а также сопутствующие симптомы и триггеры. Уточнить наличие мигрени в анамнезе является обязательным. Отмечено, что примерно 10% пациентов с ВМ при первичном опросе отрицают наличие головной боли в анамнезе, однако при детальном расспросе можно выявить детские эквиваленты мигрени: доброкачественное позиционное головокружение детского возраста, абдоминальную мигрень, синдром циклических рвот или доброкачественную пароксизмальную кривошею. Следует учитывать и два периодических синдрома, на данный момент четко не отнесенных к эквивалентам мигрени, но обсуждаемых в рамках их возможного общего патогенеза с мигренью: инфантильные колики и периодическая детская гемиплегия [14]. Недостаточная осведомленность о перечисленных расстройствах в среде «взрослых» неврологов нередко становится причиной поздней диагностики вестибулярной мигрени и выполнения дорогостоящих и при этом неинформативных дополнительных тестов [14].

Очевидно, что ВМ имеет общие механизмы с классической мигренью, что делает необходимым выявление у пациентов характерных для классической мигрени симптомов и синдромов, например кожной аллодинии [15].

До или во время приступа головокружения пациенты с вестибулярной мигренью могут испытывать повышение чувствительности кожи головы.

Для пациентов с ВМ в межприступном периоде характерна подверженность укачиванию в большей мере, чем в общей популяции. При этом нередко отмечается, что выраженность укачивания прогрессирует непосредственно перед дебютом вестибулярной мигрени, а иногда за несколько месяцев или даже лет. Склонность к укачиванию является одной из важнейших клинических особенностей ВМ и может быть потенциальным «красным флагом» для диагностики [16].

ВМ фактически можно считать заболеванием «без возраста»: так, в детской неврологии существует отдельный диагноз доброкачественного головокружения детского возраста (ДГДВ). Для постановки диагноза ДГДВ необходимо наличие минимум пяти эпизодов головокружения, возникающих внезапно и разрешающихся спонтанно через несколько минут или часов. При отсутствии сопутствующих заболеваний между «приступами» результаты неврологического осмотра, аудиологического и вестибулологического обследований, ЭЭГ должны быть в референсных границах. Односторонняя пульсирующая головная боль может возникать во время приступов, но не является обязательным критерием доброкачественного пароксизмального головокружения детского возраста, которое следует рассматривать как один из синдромов-предвестников мигрени [10].

Сложность диагностики и дифференциальной диагностики связана с тем, что головокружение при ВМ даже у одного пациента может быть различным в разных эпизодах. Обществом Bárány включено 5 видов головокружения, которые позволяют установить диагноз ВМ.

1. Спонтанное головокружение:

- вращательного типа, когда возникает иллюзия вращения самого пациента или окружающих его предметов,
- невращательного типа, когда создается ощущение ложного (внутреннего) вращения.

2. Позиционное головокружение, возникающее при перемене положения головы и тела.

3. Зрительно-индуцированное головокружение, возникающее при слежении за движущимся объектом.

4. Головокружение, возникающее при любом движении головой.

5. Нарушение равновесия и проблемы с устойчивостью, к которым присоединяется тошнота, возникающая при движении головой.

Вестибулярные симптомы могут быть умеренными – мешающими, но при этом не препятствующими повседневной активности пациента, а также тяжелыми – затрудняющими или делающими невозможным осуществление повседневной деятельности. Продолжительность симптомов головокружения варьируется (от нескольких минут до нескольких суток) [11]. Нередко бывает сложно оценить длительность головокружения, поскольку в стертой форме симптомы могут сохраняться или флюктуировать дни и даже недели, при продолжительности основного и яркого эпизода до 72 ч [17].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Прежде всего ВМ необходимо дифференцировать с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и болезнью Меньера (БМ), реже – с транзиторной ишемической атакой в вертебрально-базиллярном бассейне, вестибулярной пароксизмией, аутоиммунным поражением внутреннего уха, последствиями перенесенного острого периферического вестибулярного синдрома (вестибулярный нейронит, инфаркт лабиринта, синдром Рамсея – Ханта), а также с заболеваниями психиатрического спектра [18].

При ДППГ продолжительность головокружения составляет от нескольких секунд до 1 мин, оно возникает при изменении положения полукружных каналов относительно горизонта под действием гравитационной силы. Обязательное наличие характерного позиционного нистагма в провокационных пробах Дикс – Холлпайка и/или МакКлюра – Пагини и/или тесте глубокого запрокидывания головы.

Для установки диагноза БМ обязательно наличие двух и более эпизодов спонтанного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч каждый, по крайней мере однократно аудиологически подтвержденное снижение слуха на низкие и средние частоты, наличие шума или ощущения заложенности, давления, распирания, «полноты» в пораженном ухе. Кроме того, для БМ характерно постепенно прогрессирующее снижение слуха, начиная с одного уха.

Пожалуй, наиболее затруднительно проведение дифференциальной диагностики между БМ и ВМ в силу размытости клинических различий между ВМ и БМ в начале заболевания. Более того, встречаемость мигрени у пациентов с БМ выше, чем в среднем в популяции [19], а такие симптомы мигрени, как головная боль и светобоязнь, также могут сопровождать классические приступы БМ [20–22].

В последние годы выявлено, что у большинства пациентов с ВМ (около 92%) имеются улитковые симптомы, такие как шум в ушах и нарушения слуха, что затрудняет дифференциальную диагностику. Кроме того, аудиологический уровень тугоухости превышает субъективное ощущение снижения слуха [12]. В 2006 г. Н. Neuhauser сообщил, что у 36% пациентов с ВМ наблюдаются кохлеарные (слуховые) симптомы, включающие шум в ушах (15%), потерю слуха (9%) и заложенность одного уха (15%) во время эпизодов головокружения [23]. А. Radtke et al. обнаружили, что выявляемость кохлеарных симптомов увеличилась с первоначальных 26 до 77% после 9-летнего наблюдения [24]. У большинства пациентов с предполагаемой и доказанной ВМ значительно чаще выявляется высокочастотная (59,5%) и сверхвысокочастотная (91,9%) тугоухость, чем низкочастотная (24,3%) и среднечастотная (24,3%) тугоухость [23, 25].

Однако другие исследователи фиксировали у пациентов с ВМ легкую и обратимую потерю слуха на низких частотах [26, 27]. Позднее J. Xue et al. обнаружили, что низкочастотная потеря слуха с большой вероятностью связана с ВМ, и предположили, что мигрень в анамнезе

может быть причиной внезапной низкочастотной тугоухости [27]. S. Shi et al. в своем исследовании также отметили, что у пациентов с ВМ наблюдалась преимущественно легкая и легкообратимая низкочастотная тугоухость [28]. Важно, что в данном исследовании обратили внимание, что спустя месяц наблюдения к низкочастотной тугоухости добавляется снижение слуха на средние частоты, а слух на высоких частотах не меняется (табл. 1).

С сурдологической точки зрения классическая мигрень в анамнезе вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку является важным фактором риска внезапной потери слуха [26].

Из-за схожести клинической картины и трудностей дифференциальной диагностики (табл. 2) 51,5% пациентам с ВМ ранее был неверно установлен диагноз БМ [29], а в ряде случаев ошибочный диагноз БМ у пациентов на самом деле с ВМ приводит к тому, что пациентов с ВМ неэффективно лечат по протоколу для БМ, в особенности хирургическим путем, в т. ч. проводят лабиринтэктомию [30].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНОЙ МИГРЕНЬЮ

Лечение при ВМ включает в себя купирование приступа головокружения (экстренная помощь) и назначение профилактической терапии для ослабления вестибулярных симптомов в перспективе.

Профилактика при ВМ осуществляется по принципам профилактики мигрени с аурой и без.

Для профилактики мигрени используют препараты, влияющие на центральные нейротрансмиттеры (бета-блокаторы – пропранолол, метопролол, атенолол, надолол, блокаторы кальциевых каналов – флунаризин, циннаризин),

● **Таблица 1.** Слуховые симптомы у пациентов с вестибулярной мигренью

● **Table 1.** Auditory symptoms in patients with vestibular migraine

Симптомы	Вестибулярная мигрень, %
Потеря слуха	
Односторонняя	82,9%
Двусторонняя	17,1%
Оталгия	
Односторонняя	92,9%
Двусторонняя	7,1%
Звон в ушах	
Односторонний	58,1%
Двусторонний	41,9%
Ощущение полноты, распирания в ухе	
Одностороннее	79,7%
Двустороннее	20,3%

● **Таблица 2.** Дифференциальная диагностика вестибулярной мигрени и болезни Меньера

● **Table 2.** Differential diagnosis of vestibular migraine and Meniere's disease

Болезнь Меньера	Вестибулярная мигрень
Триггеры	
1. Чаще всего спонтанное без четких провокаторов. 2. Пищевые триггеры: поваренная соль, кофе, шоколад, алкоголь, особенно красное вино, жирная и острая пища, сливки, глутамат (E621). 3. Медикаментозные триггеры: содержащие кофеин, вазоактивные – винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин	1. Чаще триггер выявляется. Может быть спонтанным, позиционно-или зрительно-зависимым. 2. Пищевые триггеры: шоколад, орехи, алкоголь (особенно красное вино), твердые сыры, тартразин (E102), у некоторых – кофе и т. д. 3. Голод, жажда. 4. Стресс. 5. Яркий, особенно мелькающий свет. 6. Духота. 7. Нарушение сна (недостаток и переизбыток, прерывистый сон)
Характеристики головокружения	
1. Периферическое. 2. В горизонтальной плоскости. 3. Всегда однотипное	1. Центральное или периферическое. 2. Вращение в любой плоскости, в т. ч. в вертикальной, а также невращательное. 3. Может меняться от приступа к приступу и с течением одного приступа
Продолжительность головокружения	
20 мин – 12 ч	5 мин – 72 ч
Позиционность головокружения	
Нехарактерна	Характерна
Спонтанный нистагм	
Горизонтальный или горизонтально-ротаторный	Любого направления, возможная смена направления и скорость в приступе
Слуховые симптомы	
Характерны	Могут быть
Головная боль	
Редко	Характерна
Тест встряхивания головы	
Усиление горизонтального нистагма	Результат любой
Укачивание в межприступном периоде	
Нехарактерно	Характерно
Фонофобия	
Может быть/гиперакузия	Характерна
Фото- и/или осмофобия	
Нехарактерна	Характерна

моноклональные антитела к CGRP – эренумаб, фреманезумаб, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадринефина – из ряда т. н. противоболевых антидепрессантов [31], а также препараты, влияющие на обмен гамма-аминомасляной кислоты: противоэпилептические препараты, такие как прегабалин и габапентин. Также есть данные об эффективности некоторых антипсихотических препаратов (кветиапин, оланзапин) [32].

Сочетание мигрени и психических расстройств подтверждено рядом популяционных исследований [33]. Хронической мигрени редко сопутствуют депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, некоторые тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство.

Медикаментозное лечение следует назначать с учетом коморбидных психических расстройств и возможных побочных эффектов. У таких пациентов препаратами первой линии для профилактики мигрени с высокой эффективностью являются трициклические антидепрессанты и топирамат [34], второй линии – ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы МАО).

При коморбидном депрессивном расстройстве применяют антидепрессанты двойного действия: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадринефина – амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин, дулоксетин [35]. При сочетании с маниакальным расстройством – вальпроевую кислоту, а с эпилептическим расстройством – вальпроевую кислоту, топирамат.

Длительность ремиссии и улучшение качества жизни зависят от учета всех факторов, которые провоцируют мигрень, адекватности подобранной терапии и комплаентности пациента.

Однако в первые недели даже идеально подобранного и соблюдаемого лечения повтор эпизодов мигренозного головокружения возможен.

Купирование приступа головокружения при ВМ проводят с помощью вестибулярных супрессантов и противорвотных препаратов в сочетании с лекарственными средствами для прекращения приступа обычной мигрени [36].

Наиболее часто из группы вестибулярных супрессантов на данный момент назначают дименгидринат (до 200 мг/сут) и прометазин (до 75 мг/сут). Клоназепам назначается реже в силу возникновения лекарственной зависимости при длительном применении. При возникновении тошноты и рвоты эффективен метоклопрамид (10–30 мг/сут) в таблетированной и инъекционных формах, лингвальная форма домперидона (20–60 мг/сут), а также инъекции, свечи и таблетки с ондансетроном. Также есть сообщения об эффективности при раннем приеме препаратов из группы селективных агонистов 5-HT₁-рецепторов (триптанов) [37].

В европейских рекомендациях по ведению пациентов с первичными головными болями (ГБ) среди рекомендованных специализированных препаратов для купирования приступов мигрени указаны медикаментозные средства, содержащие эрготамин [38]. Эрготаминсодержащие лекарственные средства могут использоваться при тяжелых продолжительных мигренозных приступах

с выраженными сопутствующими симптомами, прежде всего тошнотой и рвотой.

Поскольку эрготамин тартрат имеет больший, чем триптаны, аффинитет к 5HT_{1B/1D}-рецепторам (играющим ключевую роль в патогенезе мигрени), эрготаминсодержащие лекарственные средства могут быть рекомендованы пациентам с недостаточной эффективностью триптанов. Одним из таких препаратов является Номигрен. В его состав входят пропифеназон в дозе 200 мг, кофеин – 80 мг, камилофина хлорид – 25 мг, меклоксамин цитрат – 20 мг и эрготамин тартрат – 0,75 мг. Данное сочетание позволяет достигать быстрого купирования приступа мигрени, включающего не только ГБ, но и сопутствующие симптомы – тошноту, фотофобию и фонофобию [39].

Препарат Номигрен обладает рядом достоинств:

- мягкое и быстрое наступление эффекта;
- хорошая переносимость, отсутствие побочных вазоконстрикторных эффектов;
- возможность применения пациентами подросткового возраста с 15 лет (триптаны имеют показания только с 18-летнего возраста);
- возможность для пациента самостоятельно подбирать дозу препарата на один приступ – от 1 до 4 таблеток в зависимости от интенсивности симптомов и скорости их нарастания; известно, что у одного и того же больного могут быть разные по интенсивности приступы мигрени, которые требуют лечения различной интенсивности;
- возможность приема дополнительной дозировки через 30–60 мин после первого приема, что психологически положительно воспринимается пациентами, а также позволяет самостоятельно титровать дозу [39].

Ранее проведенное исследование показало хорошую переносимость препарата Номигрен, побочные явления были отмечены только в 8% случаев и имели легкую степень выраженности. Удовлетворенность терапией Номигреном отмечалась в 91% случаев среди как врачей, так и пациентов. При этом оценку «отлично» дали 7% врачей и 8% пациентов, оценку «хорошо» – 54% врачей и 48% пациентов и оценку «удовлетворительно» – 30% врачей и 35% пациентов. В 9% случаев отмечалась низкая эффективность Номигрена (не было эффекта или стало хуже) и по мнению пациентов, и по мнению врачей. В целом оценка эффективности препарата совпадала у пациентов и врачей [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на постоянно накапливаемые знания неврологами и отоневрологами о ВМ, да настоящего времени вопросы постановки диагноза, дифференциальной диагностики и быстрого подбора персонализированного лечения не решены. Несомненно, изучение особенностей ВМ и терапии при ВМ в ближайшие годы будет востребовано и интересно врачам разных специальностей, а также фармакологам.



Поступила / Received 21.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2025
Принята в печать / Accepted 17.03.2025

Список литературы / References

- Huppert D, Brandt T. Descriptions of vestibular migraine and Menière's disease in Greek and Chinese antiquity. *Cephalalgia*. 2016;37(4):385–390. <https://doi.org/10.1177/0333102416646755>.
- Living E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London: J. and A. Churchill; 1873. Available at: <https://archive.org/details/onmegrimicksickhea00livegoog/page/n9/mode/2up>.
- Fenichel GM. Migraine as a cause of benign paroxysmal vertigo of childhood. *J Pediatr*. 1967;71:114–115. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80239-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80239-7).
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006;67(6):1028–1033. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06>.
- Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1037–1044. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001900>.
- Cha YH, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia*. 2009;29(5):550–555. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01770.x>.
- Cho SJ, Kim BK, Kim BS, Kim JM, Kim SK, Moon HS et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2016;36(5):454–462. <https://doi.org/10.1177/0333102415597890>.
- Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, Yener HM, Akil F, Kuzu B et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(2):225–233. <https://doi.org/10.1111/coa.12699>.
- Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167–172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- von Brevern M, Lempert T. Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Semin Neurol*. 2020;40(1):83–86. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402067>.
- Guo Z, Wang J, Liu D, Tian E, Chen J, Kong W, Zhang S. Early detection and monitoring of hearing loss in vestibular migraine: Extended high-frequency hearing. *Front Aging Neurosci*. 2023;14:1090322. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1090322>.
- Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(1):1–6. <https://doi.org/10.3233/VES-201644>.
- Redon S. Episodic syndromes that may be associated with migraine: What adult neurologists need to know. *Rev Neurol*. 2021;177(7):773–778. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.002>.
- Toriyama T, Hanaoka Y, Horiuchi T. Clinical features of definite vestibular migraine through the lens of central sensitization: a cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(6):1511–1519. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01772-5>.
- Meng D, Zhou X, Hu T, Zheng J, Jin T, Gao H, Hu J. Study of clinical correlation of motion sickness in patients with vestibular migraine. *Front Neurosci*. 2022;16:986860. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.986860>.
- Замерград МВ. Лечение вестибулярной мигрени. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(29):32–36. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/43e/Zemegrad.pdf>.
- Zamergrad MV. Vestibular Migraine Treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(29):32–36. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/43e/Zemegrad.pdf>.
- Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37(4):695–706. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.003>.
- Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(6):644–651. <https://doi.org/10.3109/00016480903382808>.
- Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine; long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulocochlear findings. *Neurology*. 2012;79:1607–1614. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e264f>.
- Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(7):722–727. <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.556661>.
- Lopez-Escamez JA, Dlugacz J, Jacobs J, Lempert T, Tegge R, von Brevern M, Bisdorff A. Accompanying Symptoms Overlap during Attacks in Menière's Disease and Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2014;5:265. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00265>.
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006;67(6):1028–1033. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06>.
- Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002;59(11):1700–1704. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39>.
- Yu X, Wang LY, Han W, Tian LJ, Liu XL. [Caloric test and hearing characteristics in patients with vestibular migraine and Meniere's disease]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019;33(3):228–231. (In Chinese) <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.03.011>.
- Hwang JH, Tsai SJ, Liu TC, Chen YC, Lai JT. Association of Tinnitus and Other Cochlear Disorders With a History of Migraines. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(8):712–717. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0939>.
- Xue J, Ma X, Lin Y, Shan H, Yu L. Audiological Findings in Patients with Vestibular Migraine and Migraine: History of Migraine May Be a Cause of Low-Tone Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Audiol Neurotol*. 2020;25(4):209–214. <https://doi.org/10.1159/000506147>.
- Shi S, Wang D, Ren T, Wang W. Auditory Manifestations of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2022;13:944001. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.944001>.
- Vuralli D, Yildirim F, Akcali DT, İlhan MN, Goksu N, Bolay H. Visual and Postural Motion-Evoked Dizziness Symptoms Are Predominant in Vestibular Migraine Patients. *Pain Med*. 2018;19(1):178–183. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx182>.
- Chen JY, Guo ZQ, Wang J, Liu D, Tian E, Guo JQ et al. Vestibular migraine or Meniere's disease: a diagnostic dilemma. *J Neurol*. 2023;270(4):1955–1968. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11532-x>.
- Brooks KA, Tawak K, Djalilian HR, Hobson CE. Migraine management for the otolaryngologist. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023;8(4):1080–1093. <https://doi.org/10.1002/lto.21109>.
- Jiimenez XF, Sundararajan T, Covington EC. A Systematic Review of Atypical Antipsychotics in Chronic Pain Management: Olanzapine Demonstrates Potential in Central Sensitization, Fibromyalgia, and Headache/Migraine. *Clin J Pain*. 2018;34(6):585–591. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000567>.
- Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol*. 2021;177(7):821–826. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.007>.
- Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav*. 2021;11(10):e2290. <https://doi.org/10.1002/brb3.2290>.
- Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):18. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>.
- Lapira A. Vestibular migraine treatment and prevention. *HNO*. 2019;67(6):425–428. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0661-3>.
- Sweetman SC (ed.). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press; 2011. Available at: https://archive.org/details/martindalecomple0000unse_37ed/page/n3/mode/2up.
- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли. Практическое руководство. М.; 2007. 60 с.
- Корешкина МИ. Использование дневника головной боли в диагностике и лечении мигрени. *Фарматека*. 2011;(19):67–72. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8299>.
- Koroshkina MI. Use Of Headache Diary For Diagnosis And Treatment Of Migraine. *Фарматека*. 2011;(19):67–72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8299>.
- Филатова ЕГ. Терапия приступов мигрени. *РМЖ*. 2013;(16):862–865. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Terapiya_pristupov_migreni.
- Filatova EG. Treatment of migraine attacks. *RMJ*. 2013;(16):862–865. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Terapiya_pristupov_migreni.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Зайцева

Написание текста – О.В. Зайцева

Сбор и обработка материала – О.В. Зайцева

Обзор литературы – О.В. Зайцева, А.Л. Лацинова, Т.Г. Баскова

Анализ материала – О.В. Зайцева

Редактирование – О.В. Зайцева

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Зайцева

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olga V. Zaytseva*Text development* – Olga V. Zaytseva*Collection and processing of material* – Olga V. Zaytseva*Literature review* – Olga V. Zaytseva, Anna L. Latsinova, Taisiya G. Baskova*Material analysis* – Olga V. Zaytseva*Editing* – Olga V. Zaytseva*Approval of the final version of the article* – Olga V. Zaytseva**Информация об авторах:**

Зайцева Ольга Владимировна, к.м.н., начальник научно-клинического отдела и заведующая отделением вестибулологии и отоневрологии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; o.v.zaytseva@yandex.ru

Лацинова Анна Леонидовна, врач-невролог отделения вестибулологии и отоневрологии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; 0331230@mail.ru

Бскова Таисия Григорьевна, к.м.н., врач-невролог отделения вестибулологии и отоневрологии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; baskova_t@list.ru

Information about the authors:

Olga V. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Director of Research Clinical Unit and Head of Department of Vestibulology and Otoneurology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; o.v.zaytseva@yandex.ru

Anna L. Latsinova, Neurologists, Department of Vestibulology and Otoneurology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; 0331230@mail.ru

Taisiya G. Baskova, Cand. Sci. (Med.), Neurologists, Department of Vestibulology and Otoneurology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; baskova_t@list.ru

Клинико-анамнестические факторы хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли

В.В. Пилипенко , <https://orcid.org/0009-0001-1095-8365>, veronika097@mail.ru

О.Н. Воскресенская, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Г.Р. Табеева, <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

А.В. Сергеев, <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>, sergeev.neuro@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Мигрень остается одной из наиболее распространенных форм головной боли и представляет собой серьезную медицинскую проблему, требующую совершенствования терапевтических стратегий. Учитывая широкую распространенность хронической мигрени (ХМ), учет факторов, оказывающих влияние на результат лечения, может помочь в создании более персонализированных и, следовательно, более эффективных методов терапии.

Цель. Изучить клинико-анамнестические факторы, влияющие на эффективность лечения пациентов с ХМ.

Материалы и методы. Наблюдались 54 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с ХМ с наличием и без лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). На протяжении 12 мес. оценивались частота и тяжесть мигрени каждые 2 мес. Анкетирование пациентов происходило во время каждого визита и включало в себя оценку всех клинических и анамнестических данных в отношении головной боли (ГБ).

Результаты. Пациенты с ХМ достоверно не различались по клинико-анамнестическим параметрам от пациентов с ХМ и ЛИГБ. Наличие ЛИГБ в рамках мигрени не ассоциировано с частотой мигренозной ГБ и не изменяет ответ на терапию ($p = 0,072$). На фоне лечения отмечено в среднем снижение частоты мигренозной ГБ в месяц на 2 эпизода ($\beta = -2,15$, $p < 0,001$). Исходная выраженность ГБ ассоциировалась с количеством дней с немигренозной ГБ ($\beta = -0,23$, $p = 0,003$), провоцирующим эффектом пищи, богатой тирамином ($\beta = 3,91$, $p = 0,049$), физическим переутомлением ($\beta = 3,51$, $p = 0,047$), подъемом артериального давления в картине мигрени ($\beta = 4,14$, $p = 0,047$). Однако эти факторы не влияли на снижение частоты ГБ и не ассоциировались с наличием ЛИГБ.

Выводы. При ХМ количество дней с немигренозной ГБ, наличие провоцирующего эффекта пищи, богатой тирамином, физическое переутомление, подъем артериального давления в картине мигренозного приступа ассоциируются с количеством дней с мигренью в месяц, но не влияют на снижение частоты ГБ в динамике и ЛИГБ.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, прогностическая модель, предикторы, эффективность лечения, клинические особенности, провоцирующие факторы

Для цитирования: Пилипенко ВВ, Воскресенская ОН, Табеева ГР, Сергеев АВ. Клинико-анамнестические факторы хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский совет*. 2025;19(3):54–60. <https://doi.org/10.21518/ms2025-066>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and anamnestic factors of chronic migraine and drug-induced headache

Veronika V. Pilipenko , <https://orcid.org/0009-0001-1095-8365>, veronika097@mail.ru

Olga N. Voskresenskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Gyuzal R. Tabeeva, <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

Alexey V. Sergeev, <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>, sergeev.neuro@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Migraine remains one of the most common forms of headache and is a serious medical problem that requires improved therapeutic strategies. Considering the widespread prevalence of chronic migraine (CM), taking into account the factors influencing the outcome of treatment can help to create more personalized and, therefore, more effective therapies.

Aim. To study the clinical and anamnestic factors influencing the effectiveness of treatment of patients with CM.

Materials and methods. 54 patients aged 18 to 50 years with CM with and without drug-induced headache (LIGB) were observed. The frequency and severity of migraines were assessed every 2 months for 12 months. The survey of patients took place during each visit and included an assessment of all clinical and anamnestic data regarding headache (GB).

Results. Patients with CM did not significantly differ in clinical and anamnestic parameters from patients with XM and LIGB. The presence of LIGB in migraine is not associated with the frequency of migraine hypertension and does not change the response to therapy ($p = 0.072$). During treatment, there was an average decrease in the frequency of migraine headaches per month by 2 episodes ($\beta = -2.15$, $p < 0.001$). The initial severity of GB was associated with the number of days with non-migraine GB ($\beta = -0.23$, $p = 0.003$), the provoking effect of tyramine-rich foods ($\beta = 3.91$, $p = 0.049$), physical fatigue ($\beta = 3.51$, $p = 0.047$), and an increase in blood pressure in the migraine pattern ($\beta = 4.14$, $p = 0.047$). However, these factors did not affect the decrease in the frequency of GB and were not associated with the presence of LIGB.

Conclusion. In CM, the number of days with non-migraine GB, the presence of a provoking effect of food rich in tyramine, physical fatigue, and an increase in blood pressure in the migraine attack pattern are associated with the number of days with migraine per month, but do not affect the decrease in the frequency of GB in dynamics and LIGB.

Keywords: chronic migraine, medication overuse headache, prognostic model, predictors, effectiveness of treatment, clinical features, provoking factors

For citation: Pilipenko VV, Voskresenskaya ON, Tabeeva GR, Sergeev AV. Clinical and anamnestic factors of chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-066>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является хроническим заболеванием, распространенность которого составляет около 14% в популяции стран Европы и США [1]. Глобальная встречаемость случаев мигрени составляет более 1 млрд [2, 3]. У части пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ) в течение жизни происходит трансформация в хроническую мигрень (ХМ). Распространенность ХМ в мире составляет в среднем 2%, при этом в России показатели распространенности в несколько раз превышают таковые в Европе и США и составляют около 7% [1, 4]. Приблизительно в 25–50% случаев развивается вторичная головная боль, связанная со злоупотреблением обезболивающими препаратами [5]. Согласно данным литературы, более 80% случаев лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) развивается на фоне мигрени [6]. ЛИГБ широко распространена в России (7,6%) и представляет собой самостоятельную причину значительных социально-экономических затрат общества [7, 8]. Основными целями профилактического лечения мигрени является снижение частоты и тяжести приступов, уменьшение количества принимаемых анальгетиков, предотвращение трансформации мигрени в хроническую. Симптоматическая терапия нацелена на разрешение мигренозного приступа и восстановление работоспособности [9–11]. Однако, несмотря на широкую распространенность мигрени среди населения, а также значительные достижения в терапии мигрени и лекарственную доступность, в большинстве случаев (80%) больные разочарованы результатом лечения [12–14], следствием чего является снижение качества жизни пациентов и их приверженности профилактической терапии, развивается утрата трудоспособности и дезадаптация в быту, появляются сопряженные с мигренью коморбидные заболевания.

На прогноз и эффективность лечения пациентов с хронической головной болью неблагоприятно влияют такие известные факторы, как высокий уровень депрессии и тревоги, плохое качество сна, стресс, злоупотребление анальгетиками [15]. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на эффективность лечения ХМ, представляется

актуальным и востребованным. **Цель** исследования – изучение клинко-анамнестических факторов, влияющих на эффективность лечения пациентов с ХМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами методом «случай – контроль» была сформирована группа пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с верифицированным диагнозом ХМ в соответствии с диагностическими критериями и возможной сопутствующей ЛИГБ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и готовых своевременно отвечать на запросы исследователя, сотрудничать, регулярно предоставлять данные. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета Сеченовского Университета от 17.11.2022 г., протокол заседания №23-22.

В наше исследование было включено 54 пациента с мигренью (11 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 18 до 50 (26,3; 49) лет, которые наблюдались на протяжении 12 мес. (2; 12) и были обследованы семь раз (один раз в 2 мес.). Оценка частоты и тяжести мигренозной ГБ и при наличии ЛИГБ проводилась каждые 2 мес. ЛИГБ имела у 44 (81,5%) пациентов. На основании наличия ЛИГБ все пациенты были разделены на две группы (пациенты без ЛИГБ, $n = 10$, и пациенты с ЛИГБ, $n = 44$). Анкетирование пациентов происходило во время каждого визита и включало в себя оценку всех клинических и анамнестических данных в отношении ГБ, интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Статистическая обработка данных производилась с использованием языка программирования R, версия 4.1.3, в оболочке RStudio (version 2024.09.1 + 394, RStudio PBC) с применением функций из пакетов dplyr, gtsummary (вычисление описательных статистик, параметрические и непараметрические статистические методы) и пакета lmerTest (регрессионный анализ и оценка качества моделирования). Описательные статистики представлялись в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных переменных в группах исследования осуществлялось с помощью U-критерия Манна – Уитни, при внутригрупповых сравнениях (оценка динамики

по шкалам) использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок. Оценка факторов, влияющих на терапевтический эффект, оцениваемый по выраженности регресса частоты ГБ, а также зависимость их влияния от наличия ЛИГБ производилась с помощью построения регрессионной модели со смешанными эффектами, в которой к фиксированным эффектам относились наличие ЛИГБ, период наблюдения и различные клинично-демографические факторы, к случайным – участник исследования. Для сравнения медианных показателей употребления анальгетиков в разных точках исследования использовался критерий Уилкоксона. Отбор клинично-демографических факторов перед включением в модель, учитывающую модифицирующее влияние ЛИГБ на действие фактора, производился в однофакторных регрессионных моделях со случайным эффектом в виде участника исследования. Обнаруженные взаимосвязи и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, значения p репортировались с точностью до трех знаков после запятой, значение p менее 0,001 репортировалось как « $p < 0,001$ ».

Для оценки влияния ЛИГБ на динамику ответа на терапию, а также выявление других факторов, способных оказать такое влияние, были построены однофакторные линейные модели со смешанными эффектами (mixed-effects linear models), в которых зависимой переменной выступало количество дней с мигренью в месяц, фиксированными предикторами – наличие ЛИГБ и другие клинические, анамнестические и демографические показатели, в качестве случайного эффекта в модель вводился идентификационный номер (id) пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены основные клинические и анамнестические характеристики лиц, включенных в исследование. Пациенты с мигренью и ЛИГБ достоверно не отличались от пациентов с мигренью по основным исследуемым параметрам. Существующий дисбаланс групп был нивелирован использованием непараметрических тестов.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с хронической мигренью

● **Table 1.** Clinical characteristics of chronic migraine patients

Параметр	Вся выборка, n = 54	Пациенты без ЛИГБ, n = 10	Пациенты с ЛИГБ, n = 44	p value
Пол, n (%) • муж. • жен.	11 (20,4%) 43 (79,6%)	2 (20%) 8 (80%)	9 (20,5%) 35 (79,5%)	0,99
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	39 (26,25; 49)	36 (25,25; 46,75)	39 (27; 49)	0,89
Индекс массы тела, кг/м², Ме (Q1; Q3)	22,8 (20,67; 28,28)	25 (20,2; 27,6)	22,49 (20,75; 28,48)	0,85
Индекс курильщика, Ме (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0,75)	0 (0; 0)	0,28
Прием алкоголя, n (%) • не принимает • регулярно • эпизодически	32 (59,3%) 4 (7,4%) 18 (33,3%)	7 (70%) 1 (10%) 2 (20%)	25 (56,8%) 3 (6,8%) 16 (36,4%)	0,543
Гинекологический анамнез				
Менархе, лет, Ме (Q1; Q3)	13 (12; 14)	13 (11; 14)	13 (12; 14)	0,63
Регулярность менструации, n (%)	38 (90,5%)	8 (100%)	30 (88,2%)	0,57
Беременности, Ме (Q1; Q3)	2 (0; 3)	2 (0; 3,25)	2 (0,25; 2)	0,81
Роды, Ме (Q1; Q3)	1 (0; 2)	1 (0; 2,25)	1 (0; 2)	0,78
Выкидыши, Ме (Q1; Q3)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,26
Аборты, Ме (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	0,64
Прием КОК, n (%)	7 (16,3%)	2 (25%)	5 (14,3%)	0,48
Анамнез мигрени				
Наследственный анамнез по ГБ, n (%)	40 (75,5%)	7 (77,8%)	33 (75%)	0,87
Возраст появления мигрени, Ме (Q1; Q3)	15 (12; 22)	19,5 (14,5; 28)	14 (11,5; 21,25)	0,15
Время от постановки диагноза, Ме (Q1; Q3)	1 (0; 5)	0 (0; 1,5)	1,5 (0; 5,25)	0,21
Количество дней с мигренью в месяц, Ме (Q1; Q3)	19,5 (12; 30)	30 (12,75; 30)	17,5 (12; 30)	0,5
Количество дней с немигренозной ГБ в месяц, Ме (Q1; Q3)	0 (0; 15)	0 (0; 26,25)	0 (0; 13,5)	0,49
Наличие ауры	20 (37%)	2 (20%)	18 (40,9%)	0,23

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика пациентов с хронической мигренью
 ● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics of chronic migraine patients

Параметр	Вся выборка, n = 54	Пациенты без ЛИГБ, n = 10	Пациенты с ЛИГБ, n = 44	p value
Провокаторы ГБ				
Менструация	15 (31,9%)	3 (33,3%)	12 (31,6%)	0,93
Овуляция	6 (12,8%)	2 (22,2%)	4 (10,5%)	0,36
Применение контрацептивов	2 (4,3%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0,51
Использование гормональной заместительной терапии	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (2,3%)	0,66
Алкоголь	19 (35,2%)	3 (30%)	16 (36,4%)	0,72
Пища, богатая тирамином	12 (22,2%)	1 (10%)	11 (25%)	0,31
Избыток кофеина	11 (20,4%)	1 (10%)	10 (22,7%)	0,38
Голод	37 (68,5%)	5 (50%)	32 (72,7%)	0,17
Изменение погоды	44 (81,5%)	9 (90%)	35 (79,5%)	0,46
Переохлаждение/перегрев	32 (59,3%)	6 (60%)	26 (59,1%)	0,97
Запахи	29 (53,7%)	6 (60%)	23 (52,3%)	0,67
Яркий свет	30 (55,6%)	6 (60%)	24 (54,5%)	0,77
Стресс	46 (85,2%)	9 (90%)	37 (84,1%)	0,65
Послестрессовый период	37 (68,5%)	6 (60%)	31 (70,5%)	0,53
Изменение настроения	21 (38,9%)	2 (20%)	19 (43,2%)	0,18
Прием ЛС	10 (18,5%)	3 (30%)	7 (15,9%)	0,31
Недостаток сна	35 (64,8%)	5 (50%)	30 (68,2%)	0,29
Пересыпание	30 (55,6%)	4 (40%)	26 (59,1%)	0,28
Физическое переутомление	32 (59,3%)	4 (40%)	28 (63,6%)	0,18
Симптомы, сопровождающие ГБ				
Тошнота	47 (87%)	10 (100%)	37 (84,1%)	0,19
Рвота	30 (55,6%)	5 (50%)	25 (56,8%)	0,71
Фотофобия	49 (90,7%)	9 (90%)	40 (90,9%)	0,95
Фонофобия	50 (92,6%)	10 (100%)	40 (90,9%)	0,34
Повышение АД	13 (24,1%)	1 (10%)	12 (27,3%)	0,26
Понижение АД	9 (16,7%)	2 (20%)	7 (15,9%)	0,77
Аллодиния	25 (46,3%)	7 (70%)	18 (40,9%)	0,1
Вегетативная симптоматика	23 (42,6%)	4 (40%)	19 (43,2%)	0,87
Скелетно-мышечные боли	37 (68,5%)	5 (50%)	32 (72,7%)	0,17
Эффективность ранее назначаемой терапии (по данным субъективных отчетов пациентов)				
Симптоматической				
• эффективна	21 (38,9%)	6 (60%)	15 (34,1%)	0,43
• недостаточно эффективна	22 (40,7%)	3 (30%)	19 (43,2%)	
• неэффективна	11 (20,4%)	1 (10%)	10 (22,7%)	
Профилактической				
• эффективна	10 (20%)	2 (22,2%)	8 (19,5%)	0,99
• недостаточно эффективна	2 (4%)		2 (4,9%)	
• неэффективна	38 (76%)	7 (77,8%)	31 (75,6%)	

n (%) – количество наблюдений и доля в выборке/группе.
 Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный размах.

Динамика показателей по ВАШ и количеству дней с мигренью в месяц представлена в *табл. 2*.

В *табл. 3* представлена доля пациентов с 50%-ным и более снижением частоты приступов головной боли через 2 мес. наблюдения.

Из пациентов, наблюдавшихся на протяжении года ($n = 29$), 26 человек (89,7%) на заключительном визите сообщили о снижении частоты приступов минимум на 50%. Таким образом, за время наблюдения статистически значимо снизились количество дней с мигренью в месяц, а также интенсивность боли по ВАШ.

Нами были оценены медианные показатели частоты употребления анальгетиков в месяц: на первом визите он определялся как 20 доз (суммарно для триптанов и анальгетиков), через 2 мес. (2-й визит) показатель снизился до 8 ($p < 0,001$), через 1 год наблюдения (7-й визит) – до 5. Критерием регресса ЛИГБ было количество дней

с приемом триптанов и анальгетиков меньше 10 в месяц. Количество пациентов с ЛИГБ на первом визите составило 44 человека (81,5%), через 2 мес. наблюдения (на 2-м визите) оно снизилось до 18 человек (41,9%, $p < 0,001$), через 1 год наблюдения в группе ЛИГБ состояло 10 человек (40%). Таким образом, количество употребляемых анальгетиков, а также доля пациентов с ЛИГБ характеризовались значительным снижением в первые 2 мес. наблюдения.

Оценка влияния фактора ЛИГБ на динамику ответа на терапию, а также выявление других факторов, способных оказать такое влияние, приведены в *табл. 4*.

Таким образом, наличие ЛИГБ само по себе не являлось значимым предиктором в отношении частоты приступов мигренозной ГБ. Такие показатели, как количество дней с немигренозной ГБ, наличие провоцирующего эффекта пищи, богатой тирамином, физическое переутомление, подъем артериального давления в картине

● **Таблица 2.** Изменение головной боли по интенсивности (ВАШ) и количеству дней в месяц у пациентов с хронической мигренью с наличием и без лекарственно-индуцированной головной боли

● **Table 2.** Changes in headache according to intensity (VAS) and number of days per month in chronic migraine patients with/without drug-induced headache

Шкала	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит	7-й визит
Вся выборка, $n = 54$							
Количество дней с мигренью в месяц	19,5 (12; 30)	8 (5; 14,5)	7 (4; 10)	6 (4; 9,5)	6 (4; 10)	5 (0; 8,25)	3 (0; 6)
ВАШ, балл	9 (8; 10)	6 (3; 7,25)	5 (3; 8)	6 (3; 7,38)	5 (4,5; 7)	5,25 (3,12; 7,38)	5 (3; 6,75)
Пациенты без ЛИГБ, $n = 10$							
Количество дней с мигренью в месяц	30 (12,75; 30)	8 (3; 30)	8 (4,25; 20,75)	6 (1; 11)	6 (1; 9,5)	4 (0; 5)	0 (0; 2)
ВАШ, балл	9,5 (8; 10)	5,5 (2,5; 7,88)	6,25 (2; 7,88)	5 (2,75; 6,88)	5 (5; 7,5)	5 (4,25; 6,25)	3 (3; 3)
Пациенты с ЛИГБ, $n = 44$							
Количество дней с мигренью в месяц	17,5 (12; 30)	8 (5; 13)	5,5 (4; 10)	6 (4; 8,5)	6 (4; 10)	6 (1; 8,5)	3 (0; 6)
ВАШ, балл	9 (8; 10)	6 (3,25; 7)	5 (3; 8,25)	6 (3; 7,12)	5,25 (4,25; 7)	5,5 (3; 7,25)	5 (3; 6,88)

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль.

● **Таблица 3.** Снижение частоты приступов головной боли на 50% и более через 2 мес. наблюдения у пациентов с хронической мигренью с наличием и без лекарственно-индуцированной головной боли

● **Table 3.** A 50% or more reduction in headache episode rate after 2 months of follow-up in chronic migraine patients with/without drug-induced headache

Параметр	Вся выборка, $n = 43$	Пациенты с ЛИГБ, $n = 35$	Пациенты без ЛИГБ, $n = 8$	p-value
Снижение частоты приступов на 50% и более, n (%)	23 (53,5%)	18 (51,4%)	5 (62,5%)	0,704

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль.

● **Таблица 4.** Параметры однофакторных линейных моделей со смешанными эффектами и зависимой переменной в виде количества дней с мигренью в месяц (приведены оценки только фиксированного эффекта)

● **Table 4.** Parameters of single-factor linear mixed-effects models with dependent variable migraine days per month (only fixed-effect scores are provided)

Параметр	Коэффициент в однофакторной модели (β)	Стандартная ошибка (SE)	Значение t	Значение p
Номер визита	-2,15	0,21	-10,04	<0,001
Количество дней с немигренозной ГБ в месяц	-0,23	0,08	-2,98	0,003
Провоцирующий эффект пищи, богатой тирамином	3,91	1,93	2,02	0,049
Провоцирующий эффект физического переутомления	3,51	1,72	2,04	0,047
ГБ, сопровождающаяся повышением АД	4,14	2,04	2,03	0,047

ГБ – головная боль.

мигренозного приступа, были статистически значимы для стартовой величины количества дней с мигренью в месяц, но никак не влияли на паттерн снижения частоты ГБ в динамике, также не наблюдалось связи этих показателей с наличием ЛИГБ. Влияния на динамику ГБ каких-либо других изученных факторов не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что пациенты с ХМ достоверно не различаются по клинико-анамнестическим параметрам от пациентов с ХМ и ЛИГБ. Также наличие ЛИГБ в рамках мигрени не ассоциировано с частотой мигренозной ГБ и не изменяет ответ на терапию, оцениваемый как темпы снижения частоты ГБ. Полученные нами данные не противоречат проводимым ранее исследованиям, что, вероятно, связано с применением комплексного клинически доказанного эффективного лечения ЛИГБ (детоксикационная терапия, отмена/ограничение использования виновного анальгетика, назначение профилактической терапии первичной цефалгии) [16].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что количество дней с мигренью в месяц было больше при наличии провокаторов в виде богатой тирамином пищи, физического переутомления, подъема артериального давления в период мигренозного приступа. Все эти факторы не оказывают влияния на динамику снижения частоты ГБ на фоне лечения. Также их влияние одинаково для пациентов с ЛИГБ и без нее. Результаты исследований, проводимых ранее в отношении предикторов эффективного лечения ХМ, разнятся. В китайском исследовании 2020 г. было показано,

что количество дней с ГБ в месяц достоверно связано с эффективностью профилактического лечения мигрени: чем меньше дней с ГБ в месяц, тем лучше ответ на терапию [17]. В другом исследовании были получены противоположные данные, авторы сделали вывод о том, что количество дней с ГБ не связано с эффективностью профилактического лечения [18]. В нашем исследовании наблюдалась очевидная тенденция к неуклонному снижению частоты эпизодов ГБ: с каждым визитом она уменьшалась в среднем на 2 дня в месяц ($\beta = -2,15$, $p < 0,001$). В момент включения в исследование 54 (100%) пациента соответствовали критериям ХМ, через 2 мес. (2-й визит) этот показатель снизился до 14 (32,6%) человек ($p < 0,001$), через 1 год наблюдения (7-й визит) – до 2 (6,9%) человек ($p < 0,001$ для сравнения с днем включения, $p = 0,077$ для сравнения с показателями 2-го визита). Снижение частоты ГБ и реверсия ХМ в эпизодическую являются статистически достоверными и ожидаемыми, т. к. отражают длительность и эффективность назначенной терапии. Показатели ВАШ также снижаются на фоне терапии в рамках полного (1 год) периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

Представленные результаты и неоднозначные выводы других исследований подчеркивают важность и актуальность дальнейшего изучения факторов, влияющих на результат лечения ХМ и ЛИГБ и построения на их основе прогностической модели терапевтического ответа.

Поступила / Received 30.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2025
Принята в печать / Accepted 25.02.2025

Список литературы / References

1. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕВ, Азимова ЮЭ и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
2. Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, Parfenov VA, Ekusheva EV, Azimova YE et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
3. Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
4. Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-109-116>.
5. Табеева ГР, Косивцова ОВ. Современные стратегии лечения приступа мигрени и возможности дифференцированного подхода. *Медицинский совет*. 2023;17(21):54–62. <https://doi.org/10.21518/ms2023-425>.
6. Tabeeva GR, Kosivtsova OV. Modern strategies for the treatment of migraine attacks and the possibility of a differentiated approach. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(21):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-425>.
7. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022;54(2):102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>.
8. Шагбазян АЭ, Ковальчук НА, Табеева ГР. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27–33. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-27-33>.
9. Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27–33. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-27-33>.
10. Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА, Соколов ЕА, Григорьев ГВ, Табеева ГР. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1 Suppl.):45–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-15-45-51>.
11. Sergeev AV, Guziy EA, Kovalchuk NA, Sokolov EA, Grigoriev GV, Tabeeva GR. Comparative analysis of the efficacy of different treatment strategies in medication overuse headache: an open-label prospective trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1 Suppl.):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-15-45-51>.
12. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Артемченко АР и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
13. Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, Azimova YE, Amelin AV, Artyomenko AR et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
14. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1 Suppl.):52–58. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-15-52-58>.
15. Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Clinical and psychoemotional characteristics of patients with medication overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1 Suppl.):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-15-52-58>.
16. Ващенко НВ, Коробкова ДЗ, Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):62–66. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-62-66>.
17. Vashchenko NV, Korobkova DZ, Skorobogatikh KV, Azimova YE. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-62-66>.
18. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Lof E et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol*. 2023;270(12):5692–5710. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>.

11. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55(Suppl. 2):103–122. https://doi.org/10.1111/head.12505_2.
12. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2-76-86>.
13. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Refractory migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2-76-86>.
14. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1 Suppl.):31–37. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
15. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1 Suppl.):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
16. Головачева ВА, Головачева АА. Зависимость от обезболивающих препаратов у пациентов с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-5-38-44>.
17. Головачева ВА, Головачева АА. Addiction to analgesics in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-5-38-44>.
18. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, Mistry D, Underwood M, Matharu M, Pincus T; CHES Team. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology*. 2017;89(3):291–301. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004112>.
19. Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1 Suppl.):59–65. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.
20. Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1 Suppl.):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.
21. Yuan D, Zhang Y, Li Q, Lv Y, Li X, Yu Y et al. Factors Affecting Preventive Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Chronic Migraine and Their Compliance With Treatment Recommendations in Chongqing Province, China: An Open-Label Prospective Study With Retrospective Baseline. *Front Neurol*. 2020;11:227. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00227>.
22. Lucini R, Bartolini M, Taffi R, Vignini A, Mazzanti L, Provinciali L, Silvestrini M. Prognostic significance of personality profiles in patients with chronic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1118–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00807.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева
 Концепция и дизайн исследования – О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева
 Написание текста – В.В. Пилипенко, О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев
 Сбор и обработка материала – В.В. Пилипенко
 Обзор литературы – В.В. Пилипенко, О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев
 Анализ материала – В.В. Пилипенко, О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева
 Редактирование – О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva
 Study concept and design – Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva
 Text development – Veronika V. Pilipenko, Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva, Alexey V. Sergeev
 Collection and processing of material – Veronika V. Pilipenko
 Literature review – Veronika V. Pilipenko, Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva, Alexey V. Sergeev
 Material analysis – Veronika V. Pilipenko, Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva
 Editing – Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva, Alexey V. Sergeev
 Approval of the final version of the article – Olga N. Voskresenskaya, Gyuzal R. Tabeeva, Alexey V. Sergeev

Информация об авторах:

Пилипенко Вероника Викторовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; veronika097@mail.ru
Воскресенская Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vos-olga@yandex.ru
Табеева Гюзель Рафкатовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; grtabeeva@gmail.com
Сергеев Алексей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sergeev.neuro@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Pilipenko, Postgraduate Student at the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; veronika097@mail.ru
Olga N. Voskresenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vos-olga@yandex.ru
Gyuzal R. Tabeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; grtabeeva@gmail.com
Alexey V. Sergeev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sergeev.neuro@gmail.com

Как сохранить когнитивное и ментальное здоровье при недостаточности мозгового кровообращения

Г.Н. Бельская[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

П.В. Аронов, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

В условиях увеличения продолжительности жизни важным является ее качество, независимо от возраста. В связи с прогрессирующим ростом числа стареющего населения профилактика когнитивного снижения приобрела особую актуальность. Предположительно, умеренное когнитивное расстройство встречается среди лиц в возрасте 60 лет и старше в 10–36,7% случаев. С возрастом возникают инволютивные процессы головного мозга, что в сочетании с микроангиопатией приводит к развитию хронической ишемии мозга (ХИМ). Ядром этой патологии является когнитивное расстройство в сочетании с ментальными, некогнитивными (эмоционально-аффективными, поведенческими, психотическими) нервно-психическими проявлениями. Важно сохранить когнитивное и ментальное здоровье, а добиться этого возможно путем воздействия на потенциально модифицируемые факторы риска развития деменции. Так, в отчете постоянной комиссии по профилактике деменции, вмешательству и уходу за больными журнала *Lancet* в 2024 г. выделено 14 модифицируемых факторов риска деменции, доля которых составила 45% от всех факторов: низкий уровень образования, утрата слуха, артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция, сахарный диабет, высокий уровень холестерина ЛПНП, злоупотребление алкоголем, черепно-мозговая травма, загрязнение воздуха и утрата зрения. Для воздействия на них необходимо повышение физической активности, когнитивное стимулирование, нормализация сна, соблюдение рекомендаций по питанию, коррекция зрения и слуха, контроль уровня АД и т. д. Не менее важным является выполнение назначений врача по приему необходимой гиполипидемической, антигипертензивной, антиагрегантной терапии в зависимости от сопутствующей патологии, а также нейротрофических, вазоактивных, антиоксидантных препаратов. В качестве иллюстрации приведены 2 клинических случая. Препаратами выбора для коррекции когнитивных, нейропсихологических нарушений должны быть высокоэффективные препараты с хорошим профилем безопасности. Комбинированные лекарственные средства имеют преимущества благодаря синергизму действия его компонентов, повышению приверженности пациента к лечению, исключению полипрагмазии.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, сохранение когнитивных функций, ментальное здоровье, улучшение мозгового кровообращения, винпоцетин, пирацетам

Для цитирования: Бельская ГН, Аронов ПВ. Как сохранить когнитивное и ментальное здоровье при недостаточности мозгового кровообращения. *Медицинский совет*. 2025;19(3):62–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-559>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

How to preserve cognitive and mental health in case of cerebral circulatory insufficiency

Galina N. Belskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Pavel V. Aronov, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367

Abstract

In conditions of increasing life expectancy, its quality is important, regardless of age. Due to the progressive growth of the aging population, the prevention of cognitive decline has become particularly relevant. Presumably moderate cognitive impairment occurs among people aged 60 years and older in 10–36.7% of cases. With age, involutive brain processes occur, which, in combination with microangiopathy, leads to the development of chronic cerebral ischemia (CCI). The core of this pathology is a cognitive disorder in combination with mental, non-cognitive (emotional-affective, behavioral, psychotic) neuropsychiatric manifestations. It is important to maintain cognitive and mental health, and this can be achieved by influencing potentially modifiable risk factors for dementia. Thus, in the report of the permanent commission on dementia prevention, intervention and patient care of the *Lancet* magazine, in 2024, 14 modifiable risk factors for dementia were identified, the share of which amounted to 45% of all factors: low level of education, hearing loss, hypertension, obesity, tobacco smoking, depression, physical inactivity, social isolation, diabetes mellitus, high LDL cholesterol, alcohol abuse, traumatic brain injury, air pollution and vision loss. To influence them, it is necessary to increase physical activity, cognitive stimulation, normalization of sleep, compliance with dietary recommendations, correction of vision and hearing, control of blood pressure, etc. It is equally important to follow the doctors' prescriptions for taking the necessary lipid-lowering, antihypertensive, antiplatelet therapy, depending on the concomitant pathology, as well as neurotrophic, vasoactive, antioxidant drugs. 2 clinical cases are given as an illustration. The drugs of choice for the correction of cognitive and neuropsychological disorders should be highly effective drugs with a good safety profile. Combined medicines have advantages due to the synergism of the action of its components, increasing the patient's adherence to treatment, and eliminating polypharmacy.

Keywords: chronic cerebral ischemia, preservation of cognitive functions, mental health, improvement of cerebral circulation, vinpocetine, piracetam

For citation: Belskaya GN, Aronov PV. How to preserve cognitive and mental health in case of cerebral circulatory insufficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-559>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Природа старения является одной из интересных загадок биологии, которую человечество пытается разгадать. К настоящему времени уже достигнуты определенные успехи в разгадке этого феномена, однако до полного понимания еще далеко. Так, человечество изучило, разработало основные принципы профилактики и борьбы с рядом инфекционных заболеваний: применение гигиены, санитарии, вакцинации, противовирусной, антибиотикотерапии. Благодаря развитию науки, использованию прогрессивных технологий стало возможным раннее выявление и успешное лечение ряда заболеваний. Все это сохранило огромное число человеческих жизней. Однако, наряду с последовавшим вслед за этими достижениями увеличением продолжительности жизни, остается актуальной проблема о замедлении старения человека, в т. ч. сохранение его когнитивного и ментального здоровья.

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Известно, что первые признаки старения, включая инволютивные процессы головного мозга, начинаются достаточно рано, уже по достижении 30-летнего возраста. Происходит это на клеточном и молекулярном уровне вследствие энергетического дисбаланса, нарушения функции митохондрий, укорочения хромосомных теломеров, изменения распределения т. н. эпигенетических меток в ДНК. Эти процессы запускают дальнейший патогенетический каскад: развитие нейровоспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, нейротрансмиттерной недостаточности, апоптоза [1, 2]. Наряду с поражением центральной нервной системы, с возрастом нарушается функция иммунной системы, следствием чего является учащение инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Происходит постепенное ухудшение функции различных органов, что в конечном итоге приводит к смерти, но не от старости как таковой, а от конкретной болезни.

Тем не менее, благодаря системе социальных, медицинских мероприятий, во всем мире происходит неуклонный рост продолжительности жизни, хотя и разными темпами, зависящими от уровня развития и благополучия стран.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Согласно данным официальной статистики (ВОЗ, ООН), за 20 лет (2000–2019 гг.) средняя продолжительность жизни в мире выросла с 66,8 года до 73,4. К сожалению, пандемия COVID-19 привела к демографическому спаду, снижению в 2020 г. ожидаемой продолжительности жизни:

в разных странах она снизилась на 1–3 года¹. Согласно данным аналитической службы ООН, ожидаемая продолжительность жизни в 2024 г. составит в Европе 79,06, достигая в ряде стран 83–86 лет².

По данным Росстата 2023 г., продолжительность жизни в России достигла 73,37 года³. Для достижения более высоких показателей в нашей стране, в соответствии с указом Президента Российской Федерации, определены национальные цели развития РФ до 2036 г., включая демографическую программу, направленную на повышение качества жизни россиян⁴ [3]. В результате ее реализации планируется увеличение ожидаемой продолжительности жизни к 2036 г. до 81 года. Важным является то, что поставлена амбициозная задача добиться роста продолжительности здоровой жизни, сделан акцент именно на здоровье.

Выше уже отмечалось, что с возрастом развиваются инволютивные процессы головного мозга, которые неизбежно приводят к ухудшению его функционирования, развитию когнитивного дефицита.

Согласно анализу, опубликованному ВОЗ, в 2015 г. в мире насчитывалось 47,5 млн человек, страдающих деменцией. Прогнозируется рост этого показателя вдвое к 2030 г., второе – к 2050 г. [4]. Официальных показателей распространенности додементных когнитивных расстройств нет в связи с методологическими сложностями расчета. Предположительно, умеренное когнитивное расстройство (УКР) встречается среди лиц в возрасте 60 лет и старше в 10–36,7% случаев⁵ [5].

Необходимо отметить, что сосудистая этиология вносит немалую лепту в эпидемиологические данные распространения деменций: сосудистая деменция составляет около 20% всех деменций у пожилых пациентов, 15% – смешанных деменций (сосудистая деменция в сочетании с болезнью Альцгеймера) [5, 6].

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В связи с прогрессирующим ростом числа стареющего населения профилактика когнитивного снижения приобрела значимость в т. н. антиэйджинговой медицине. В настоящее время, когда мы можем интегрировать научно обоснованные стратегии в клиническую практику, когнитивные нарушения не являются неизбежной частью

¹ World Population Prospects 2024. Available at: <https://population.un.org/wpp>.

² Ibid; Life expectancy at birth, total 2024. Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>.

³ Демография. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

⁴ Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200>.

⁵ Dementia. Fact sheets. WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

старения. Наши представления о модифицируемых факторах риска со временем меняются. Так, в отчете постоянной комиссии по профилактике деменции, вмешательству и уходу за больными в журнале *Lancet* в 2020 г. выделено 9 модифицируемых факторов риска деменции (ФРД), доля которых составила 35% от всех ФРД: низкий уровень образования, утрата слуха, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, табакокурение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция, сахарный диабет (СД) [7]. В отчете 2024 г. к ним добавлено еще 5: высокий уровень холестерина ЛПНП, злоупотребление алкоголем, черепно-мозговая травма, загрязнение воздуха и утрата зрения. Доля модифицируемых факторов риска возросла до 45% [7, 8].

Приведем только некоторые цифры. Когнитивные нарушения выявляются у 73% пациентов с длительностью АГ более 5 лет, у 72% – при изолированном СД, при сочетании СД 2-го типа и сосудистых факторов риска – в 85% случаев, при абдоминальном ожирении и гиперлипидемии риск развития деменции увеличивается в 1,5–2 раза [9–11].

Воздействие на эти факторы, безусловно, приведет к существенному снижению частоты и выраженности поражения мозга.

Существенное влияние на манифестацию и прогрессирование когнитивных нарушений оказывают хорошо известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающиеся микроангиопатией: АГ, СД, церебральная амилоидная ангиопатия, значительно реже – васкулопатии, васкулиты, приводящие к развитию хронического нарушения мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга (ХИМ).

Сосудистые когнитивные нарушения носят преимущественно подкорковый характер, имеют клиническую особенность, характеризующуюся преобладанием расстройства внимания, брадифрениии, управляющей функции (недостаточность контроля поведения) и зрительно-пространственных функций (конструктивная диспраксия), при этом память остается относительно сохранной [12].

Помимо когнитивного расстройства, у пациентов с ХИМ нередко развиваются ментальные, некогнитивные (эмоционально-аффективные, поведенческие, психотические) нервно-психические расстройства (ННПР). В подавляющем большинстве случаев нарушения нервно-психической деятельности, связанные с ишемией головного мозга, включают в себя астенические (физическая и психическая слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, нарушения сна, непереносимость более сильных раздражителей), невротические (тревога, страх, различные вегетативные нарушения), аффективные (депрессивные) проявления. Неврозоподобная симптоматика усиливается по мере прогрессирования ХИМ. Клинически значимые ННПР, требующие медикаментозной коррекции, наблюдаются у 43% пациентов с умеренным когнитивным расстройством и у 58% пациентов с деменцией [4].

Механизмы развития ННПР до сих пор остаются не вполне понятными. Обсуждаются гипотезы их развития как эмоциональной реакции на болезнь, переживания по поводу осознанного когнитивного дефицита, а также

органическое нейрональное повреждение (гипотеза «сосудистой депрессии») [12].

Необходимо учитывать, что наличие ННПР, в свою очередь, может усугублять выраженность когнитивных нарушений и функционального дефицита пациента, снижать качество его жизни [4].

Течение сосудистого когнитивного расстройства может быть ступенеобразным, флуктуирующим, соответствующим изменениям центральной и церебральной гемодинамики, декомпенсации соматической патологии и даже ухудшению качества сна.

У пациентов с когнитивными нарушениями объективные расстройства сна обнаруживаются в 80–100%. В настоящее время считается доказанным, что во время сна происходит множество физиологических процессов, регулирующих работу головного мозга, один из них – удаление метаболитов, накопленных в межклеточном пространстве в течение дня. Липиды, крупные белки (β -амилоид, τ -протеин, α -синуклеин) и другие молекулы не могут пройти через ГЭБ, поэтому их удаление происходит альтернативным путем через лимфатическую систему. Нарушения сна и бодрствования могут ухудшать течение нейродегенеративного процесса, приводить к нарастанию симптомов, в т. ч. когнитивного расстройства, нарушать синхронизацию организма с окружающей средой, вызывать воспаление, снижение сохранения энергии, синтеза и накопления белков и гликогена, настройки нейромедиаторных систем, функции эндотелия, терморегуляции, консолидации памяти, удаления накопленных в течение дня в межклеточном пространстве головного мозга метаболитов [13–18].

Несомненно, своевременное выявление ФРД, разработка персонализированных стратегий для их коррекции у пациентов любого возраста, формирование мотивации населения для здорового образа жизни, проактивное приглашение пациентов с ФР на диспансерный прием, организация их диспансерного наблюдения приведут к снижению распространенности когнитивных нарушений [19].

По мнению комиссии экспертов по профилактике, вмешательству и уходу за больными деменцией, «изменение 14 модифицируемых факторов риска может предотвратить или отсрочить почти половину случаев деменции» [8].

Ряд международных эпидемиологических исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий в различных странах Европы, продемонстрировал, что следование здоровому образу жизни приводит к значимому снижению риска возникновения деменции: в Великобритании отмечено снижение частоты на 22%, в Испании – на 43% у мужчин, несколько меньше – у женщин [20, 21].

Проведенное исследование FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability – Финляндское гериатрическое интервенционное исследование) с включением 1 260 пожилых лиц без деменции, рандомизированных в 2 равные группы, продемонстрировало, что изменение образа жизни (оптимизация питания, повышение физической активности и когнитивное стимулирование) приводит к достоверному уменьшению темпов прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений [10, 22].

Путем проведения многочисленных эпидемиологических исследований, метаанализов накоплены неопровержимые доказательства того, что воздействие на модифицируемые факторы риска является эффективной мерой профилактики развития когнитивного снижения: следование средиземноморской диете [23, 24], отказ от табакокурения⁶ [25], контроль гипергликемии⁷, контроль артериального давления и подбор антигипертензивной терапии, основанной на терапевтических рекомендациях [25, 26]. Доказан и протекторный эффект оптимальной физической нагрузки на когнитивный и ментальный уровень [27, 28].

Рядом исследователей сообщалось о влиянии физической активности на когнитивный статус пациентов. X. Lan et al. в 2016 г. показали, что скелетные мышцы являются своеобразным секреторным органом. Вырабатываемые при физической активности миокины (катепсин В, иризин) проникают через ГЭБ и стимулируют выработку BDNF (нейротрофический фактор мозга). Таким образом, физическая активность может стимулировать нейрогенез и создание когнитивного резерва [29].

Рекомендуется регулярный контроль гипергликемии у пациентов, страдающих сахарным диабетом с целью предотвращения возникновения когнитивных нарушений [25].

Особое внимание при сборе анамнеза пациента необходимо уделять выяснению, получает ли он препараты с потенциально негативным действием на когнитивные функции [30, 31], препараты с холинолитическим действием и ряд седативных средств бензодиазепинового ряда. Зачастую это назначение не является оправданным, требуется коррекция терапии [32]. Необходимо обращать внимание на нормализацию сна пациентов, стараясь избегать назначения бензодиазепиновых препаратов и Z-гипнотиков, отдавая предпочтение немедикаментозным методам (когнитивно-поведенческая терапия, гигиена сна [33]) и препаратам, не ухудшающим когнитивные функции (мелатонин, антидепрессанты и др.) [34].

Таким образом, для профилактики развития когнитивных нарушений необходим мультимодальный подход, направленный на нивелирование негативного эффекта всех факторов риска деменции.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В случае уже имеющихся когнитивных нарушений и ННПР требуется их коррекция, профилактика прогрессирования. Подбор терапии определяется тяжестью проявления когнитивных и нервно-психических расстройств, включает как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию.

Доказана эффективность когнитивной стимуляции, способствующей поддержанию когнитивного резерва посредством стимуляции нейропластических процессов [9, 35], формированию новых межнейронных связей [36, 37] и др. Используется когнитивная реабилитация, направленная на восстановление пораженных когнитивных функций,

и компенсационные (адаптивные) стратегии, позволяющие выполнять задачи с применением сохранных функций, а также методы нейромодуляции: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, биологическая обратная связь по электроэнцефалограмме [38, 39].

Медикаментозная терапия должна быть многокомпонентной для воздействия на различные звенья патогенеза ХИМ, включать препараты, улучшающие церебральную перфузию (винпоцетин и др.), восстанавливающие функцию эндотелия (ингибиторы АПФ, целлекс, статины и др.), направленные на уменьшение вязкости крови (коррекция гиперлипидемии или гиперфибриногенемии), антиагреганты. Воздействие на процессы нейропластичности является важным направлением терапии. Для этого применяются препараты нейротрофического и нейропротективного действия (пирацетам, цитиколин, холина альфосцерат, целлекс, церебролизин, кортексин и др.).

Вместе с тем назначение большого количества препаратов приводит к полипрагмазии, снижает приверженность пациентов к терапии. В связи с этим предпочтительнее назначать препараты с мультимодальным действием.

В этой связи наше внимание привлекает лекарственный препарат Винпотропил®, в состав капсулы которого входит 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама. Доступна и усиленная таблетированная форма выпуска, содержащая 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама. Винпотропил® – не имеющий аналогов комбинированный препарат, сочетающий свойства психостимулятора винпоцетина и ноотропа пирацетама. Рядом исследований с использованием ультразвуковой диагностики, позитронно-эмиссионной томографии доказано нейропротективное и ноотропное действие препарата [40, 41]. При лечении препаратом Винпотропил® пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II ст. с легкими или умеренными когнитивными нарушениями, астеническим синдромом при нейропсихологическом тестировании выявлено увеличение объема оперативной и слухоречевой памяти, скорости реакции, беглости речи и улучшение концентрации внимания [40]. Препарат продемонстрировал высокий уровень безопасности.

Комбинированный состав препарата Винпотропил® способствует комплексному воздействию на патогенетические механизмы хронической цереброваскулярной патологии. Как психостимулятор, он улучшает метаболизм головного мозга, увеличивая потребление глюкозы и кислорода мозговой тканью, повышает устойчивость нейронов к гипоксии; оказывает антиоксидантное действие, улучшает реологические свойства крови и кровоснабжение ишемизированных участков мозга, снижает резистентность сосудов головного мозга.

Как ноотроп, препарат оказывает положительное влияние на обменные процессы мозга, усиливает утилизацию глюкозы; усиливает мозговой кровоток, оказывает защитное действие при повреждениях мозга, вызываемых гипоксией, достоверно улучшает память и когнитивные функции [42].

Результаты имеющихся исследований определили показания по медицинскому применению препарата Винпотропил®, включающие хроническую недостаточность

⁶ Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. 96 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/97892415150543>.

⁷ Ibid.

мозгового кровообращения, психоорганический синдром с преобладанием признаков астении и адинамии, что позволяет успешно использовать препарат при лечении пациентов с когнитивным и нейропсихологическим расстройствами на фоне ХИМ.

В качестве иллюстрации возможности успешного лечения коморбидных пациентов приводим два клинических наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Больной И.Р., 65 лет, пожаловался на приеме невролога, что в течение последних нескольких лет начала ухудшаться память на текущие события, стало трудно сосредоточиться, стал «медленнее соображать», труднее подбирать слова. Кроме того, беспокоят эпизоды несистемного головокружения, шум в ушах, астенические проявления (раздражительность, нарушения ночного сна с трудностью уснуть с вечера, поверхностный ночной сон с пробуждениями, повышенная утомляемость, сонливость в течение дня). Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия с повышением АД до 180/90 мм рт. ст., около 2 лет – скомпенсированный сахарный диабет 2-го типа (получает глюкофаж по назначению эндокринолога). Принимает бисопролол, индапамид, аторвастатин, ацетилсалициловую кислоту.

При психоневрологическом осмотре: ориентирован в месте и собственной личности верно, текущую дату, месяц и год назвал верно; в контакт вступает охотно. Обманов восприятия, бреда не выявлено. Эмоционально лабилен, астенизирован, утомляем в беседе. Выявляется рассеянная очаговая микросимптоматика (ослаблена конвергенция глазных яблок, сглажена правая носогубная складка, вызываются рефлексы орального автоматизма). Отмечаются снижение памяти, внимания, тестирование по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) – 22 балла, шкале тревожности Бека – 23 балла.

Диагноз: «Хроническая ишемия мозга. Синдром умеренных когнитивных нарушений. Органическое эмоционально-лабильное расстройство, астеноневротический синдром. Гипертоническая болезнь III ст. 3-й ст., риск 4. Сахарный диабет 2-го типа».

Учитывая наличие хронической ишемии головного мозга с умеренно выраженными когнитивными нарушениями, к проводимой терапии был добавлен Винпотропил® – комбинированный препарат, обладающий усиленным ноотропным эффектом и улучшающий мозговое кровообращение, по 2 капсулы (5 мг + 400 мг) 3 раза в сутки на протяжении 6 нед. Для купирования тревожной симптоматики назначен антидепрессант эсциталопрам в дозе 10 мг 1 раз утром. Результаты лечения через 1,5 мес. позволили констатировать положительную динамику в виде улучшения памяти (по MoCA – 26 баллов), купирования тревоги (по шкале тревожности Бека – 9 баллов), нормализации дневной активности и циркадной динамики, улучшения качества ночного сна.

Приведенный клинический случай демонстрирует, что положительная динамика когнитивного статуса на фоне использования препарата Винпотропил® наступила у пациента, имеющего несколько факторов риска сосудистой

патологии головного мозга. С учетом коморбидности комбинация с антидепрессантом помогла добиться достаточно быстрого и ощутимого терапевтического эффекта.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Больная К.В., 52 года, обратилась на прием к неврологу с жалобами на снижение памяти на текущие события (не может вспомнить, выключила ли утюг при выходе из дома, куда положила ключи и т. д.), головокружение несистемного характера, шум в голове, быструю утомляемость. Отметила, что трудно стало сосредоточиться, долго не может заснуть в связи с неприятными мыслями, а после сна не чувствует себя отдохнувшей.

Анамнез заболевания. Сообщила, что считает себя больной в течение 10 дней после того, как на фоне психотравмирующего эпизода (поругалась с соседкой) отметила сильную головную боль, головокружение по типу несистемного, шум в голове, тошноту. Вызвала скорую медицинскую помощь, был зафиксирован подъем АД до 200/120 мм рт. ст., от госпитализации отказалась. Было введено внутривенно 5 мл (1,25 г) раствора магния сульфата, приняла каптоприл 50 мг под язык. В течение нескольких часов АД достигло привычных значений – 130/80 мм рт. ст., оставалось стабильным на фоне ежедневного приема гипотензивной терапии (амлодипин 5 мг/сут), рекомендованной кардиологом. Однако пациентку беспокоило то, что не регрессировали головокружение, шум в голове, отметила снижение памяти, ухудшился сон.

В неврологическом статусе: эмоционально лабильна, тревожна, боится повторения приступа, опасается инсульта, фиксирована на неприятных ощущениях. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При нейропсихологическом тестировании по Монреальской шкале – 26 баллов, шкале депрессии Бека – 15 баллов, шкале тревожности Бека – 29 баллов. Консультирована психотерапевтом, диагностирован тревожно-субдепрессивный синдром.

Диагноз: «Хроническая ишемия мозга 1-й ст. Легкие когнитивные нарушения, тревожно-субдепрессивный синдром. Гипертоническая болезнь III ст. 3-й ст., риск 4».

Больной рекомендовано контролировать АД, принимать гипотензивную терапию, назначенную кардиологом.

Очевидно, что гипертонический криз, перенесенный пациенткой, сопровождался срывом ауторегуляции мозгового кровообращения, гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга. Для коррекции этих патологических процессов был назначен Винпотропил® по 2 капсулы (5 мг + 400 мг) 3 раза в сутки на протяжении 1 мес. – препарат, способствующий улучшению мозгового кровообращения в сочетании с нейропротективным, ноотропным эффектом, улучшающий интегративную деятельность головного мозга, способствующий консолидации памяти.

Выраженные проявления тревоги, усугубляющие клинические проявления, вызванные недостаточностью мозгового кровообращения (снижение когнитивных функций, астенизация, нарушение сна), несомненно, требовали коррекции. С этой целью был рекомендован прием буспиона 5 мг 3 раза в день.

Через 1 мес. лечения состояние пациентки значительно улучшилось: регрессировали головокружение и шум в голове, улучшились память и сон, фон настроения улучшился. Отмечена существенная положительная динамика по результатам тестирования: по Монреальской шкале – 28 баллов, шкале депрессии Бека – 11 баллов, шкале тревожности Бека – 15 баллов.

Анализируя приведенные данные, можно полагать, что когнитивные функции быстро достигли уровня нормы, поскольку ухудшение памяти, вероятно, носило субъективный, а также дисфункциональный характер. В связи с этим для коррекции достаточно было непродолжительного периода медикаментозной коррекции.

Таким образом, использование препарата Винпопропил® в сочетании с противотревожной терапией позволило добиться быстрого положительного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях увеличения продолжительности жизни важным является ее качество, независимо от возраста. В связи с прогрессирующим ростом числа стареющего населения профилактика когнитивного снижения приобрела особую актуальность. С возрастом возникают инволютивные процессы головного мозга, что в сочетании с микроангиопатией приводит к развитию ХИМ. Ядром этой патологии является когнитивное

расстройство в сочетании с ментальными, некогнитивными (эмоционально-аффективными, поведенческими, психотическими) нервно-психическими проявлениями. Важно сохранить когнитивное и ментальное здоровье, а добиться этого возможно путем воздействия на потенциально модифицируемые факторы риска развития деменции. Для этого необходимо повышение физической активности, когнитивное стимулирование, нормализация сна, соблюдение рекомендаций по питанию, коррекция зрения и слуха, контроль уровня АД и т. д. Не менее важным является выполнение назначений врача по приему необходимой гипотензивной, антигипертензивной, антиагрегантной терапии, в зависимости от сопутствующей патологии. Препаратами выбора для коррекции когнитивных, нейропсихологических нарушений должны быть высокоэффективные препараты с хорошим профилем безопасности. Комбинированные лекарственные средства имеют преимущества благодаря синергизму действия его компонентов, повышению приверженности пациента к лечению, исключению полипрагмазии. Препаратом, отвечающим данным требованиям, является Винпопропил®, оказывающий комплексное ноотропное, противоишемическое, антиоксидантное и противоастеническое действия.



Поступила / Received 08.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2024

Принята в печать / Accepted 16.12.2024

Список литературы / References

1. Боголепова АН, Мхитарян ЭА, Левин ОС. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):12–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>.
2. Bogolepova AN, Mkhitarian EA, Levin OS. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(4-2):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>.
3. Zlokovic BV, Gottesman RF, Bernstein KE, Seshadri S, McKee A, Snyder H et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimers Dement*. 2020;16(12):1714–1733. <https://doi.org/10.1002/alz.12157>.
4. Улумбекова ГЗ, Прохоренко НФ, Калашникова АВ, Гиноян АБ. Системный подход к достижению общенациональной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году. *Экономика. Налоги. Право*. 2019;12(2):19–30. <https://doi.org/10.26794/1999-849X-2019-12-2-19-30>.
5. Ulumbekova GE, Prokhorenko NF, Kalashnikova AV, Ghinoyan AB. A system approach to achieving the national goal of increasing life expectancy to 78 years by 2024. *Ehkononika. Nalogi. Pravo*. 2019;12(2):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.26794/1999849X-2019-12-2-19-30>.
6. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ, Шпорт СВ, Шамалов НА, Левин ОС и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_488514/457e7ab999c22e9bb895ddfe6d742fe5e704fee4.
7. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Grawford JD, Thalamuthu A, Andrews G et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>.
8. Rizzi L, Rosset J, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Res Int*. 2014;2014:908915. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>.
9. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
10. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0).
11. Танашян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. М.: АСТ 345; 2019. 376 с.
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО. Когнитивные нарушения и метаболический синдром. *Доктор.Ру*. 2016;121(4):14–21. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/kognitivnye-narusheniya-i-metabolicheskii-sindrom/>.
13. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Cognitive impairment and metabolic syndrome. *Doktor.Ru*. 2016;121(4):14–21. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/kognitivnye-narusheniya-i-metabolicheskii-sindrom/>.
14. Rundek T, Tolea M, Arikio T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>.
15. Захаров ВВ, Слепцова КБ, Мартынова ОО. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5(4):45–49. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/23a/45-49.pdf>.
16. Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5(4):45–49. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/23a/45-49.pdf>.
17. Романчук НР, Волобуев АН, Краснов СВ. Наука о когнитивном мозге: глимфатическая (лимфатическая) система, циркадианный стресс и хронические инсомнии. *Бюллетень науки и практики*. 2023;9(4):183–219. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89>.
18. Romanchuk NP, Volobuev AN, Krasnov SV. Cognitive brain science: glymphatic (lymphatic) system. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(4):183–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89>.
19. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):1017–1028. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70172-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70172-3).
20. Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SAP, Xue Z et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis*. 2012;48(3):348–355. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.022>.
21. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, He S, Vassalli A, Valet C et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature*. 2019;566(7744):383–387. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0948-2>.
22. Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, Cedernaes J. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology*. 2020;94(11):e1181–e1189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008866>.

18. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(17):4483–4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>.
19. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Фисенко ВС, Камкин ЕГ, Котова ЕГ, Флек ВО и др. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения. М.; 2022. 42 с. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2021/08/metodicheskie-rekomendaczii-po-organizaczii-prioritizaczii-dn-iyul-avgust-2022-1.pdf>.
20. Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Поликлиника*. 2017;(2-2):73–78. Режим доступа: [https://poliklin.ru/article/2017_2\(2\)_73.php](https://poliklin.ru/article/2017_2(2)_73.php).
21. Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Neurometabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Poliklinika*. 2017;(2-2):73–78. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/article/2017_2\(2\)_73.php](https://poliklin.ru/article/2017_2(2)_73.php).
22. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, Brayne C. Dementia in Western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):116–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-7).
23. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, L  v  lahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
24. Townsend RF, Logan D, O'Neill RF, Prinelli F, Woodside JV, McEvoy CT. Whole dietary patterns, cognitive decline and cognitive disorders: a systematic review of prospective and intervention studies. *Nutrients*. 2023;15(2):333. <https://doi.org/10.3390/nu15020333>.
25. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–282. <https://doi.org/10.3233/JAD-130830>.
26. Bokenberger K, Str  m P, Aslan AKD, Johansson ALV, Gatz M, Pedersen NL, Åkerstedt T. Association between sleep characteristics and incident dementia accounting for baseline cognitive status: a prospective population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(1):134–139. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw127>.
27. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>.
28. Song D, Yu DSF, Li PWC, Lei Y. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018;79:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002>.
29. Zhou S, Chen S, Liu X, Zhang Y, Zhao M, Li W. Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1216. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031216>.
30. Lan X, Zhang M, Yang W, Zheng Z, Wu Y, Zeng Q et al. Effect of treadmill exercise on 5-HT_{1A} receptor and brain derived neurotrophic factor in rats after permanent middle cerebral artery occlusion. *Neural Sci*. 2014;35(5):761–766. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1599-y>.
31. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, Loke YK, Savva GM, Harouliset C et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49(6):939–947. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa090>.
32. Petersen RC, Lopez OL, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>.
33. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
34. Guarnieri B, Musicco M, Caffarra P, Adorni F, Appollonio I, Arnaldi D et al. Recommendations of the Sleep Study Group of the Italian Dementia Research Association (SINDEM) on clinical assessment and management of sleep disorders in individuals with mild cognitive impairment and dementia: a clinical review. *Neurol Sci*. 2014;35(9):1329–1348. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1873-7>.
35. Ooms S, Ju YE. Treatment of Sleep Disorders in Dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(9):40. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0424-3>.
36. Kivimäki M, Walker KA, Pentti J, Nyberg ST, Mars N, Vahtera J et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: three analyses of population cohort studies. *BMJ*. 2021;374:n1804. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1804>.
37. Kim Y, Kim SW, Seo SW, Jang H, Kim KW, Cho SH et al. Effect of education on functional network edge efficiency in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):17255. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96361-0>.
38. Chan MY, Han L, Carreno CA, Zhang Z, Rodríguez RM, LaRose M et al. Long-term prognosis and educational determinants of brain network decline in older adult individuals. *Nat Aging*. 2021;1(11):1053–1067. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00125-4>.
39. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD013069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>.
40. Добрынина ЛА, Гаджиева ЗШ, Добрушина ОР, Морозова СН, Кремнева ЕИ, Волик АВ, Кротенкова МВ. Выбор мишени нейромодуляции для коррекции когнитивных расстройств при старении и ранней церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):34–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403134>.
41. Dobrynya LA, Gadzhieva ZSh, Dobrushina OR, Morozova SN, Kremneva EI, Volik AV, Krotchenkova MV. Identifying the neurostimulation target for treatment of cognitive impairment in aging and early cerebral small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403134>.
42. Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):105–110. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>.
43. Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>.
44. Камчатнов ПР, Зайцев КА, Денисов ДБ. Применение винпроприла при ишемических поражениях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):76–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-72982011314>.
45. Kamchatnov PR, Zaitsev KA, Denisov DB. The use of vinpocetine in brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):76–78. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-72982011314>.
46. Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Сосудистые когнитивные нарушения. Роль оригинальной комбинации Винпроприл в их коррекции. *Поликлиника*. 2017;(3):17–20. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/201701\(1\)Nevro/17-20.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201701(1)Nevro/17-20.pdf).
47. Kotova OV, Akarachkova ES. Vascular cognitive impairment. The role of the original combination of Vinpocetine in their correction. *Poliklinika*. 2017;(3):17–20. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/201701\(1\)Nevro/17-20.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201701(1)Nevro/17-20.pdf).

Информация об авторах:

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент, психиатр-нарколог, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; info@fnkc-fmba.ru

Information about the authors:

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist-Narcologist, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367; info@fnkc-fmba.ru

Диагностика и терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга

Ф.А. Хабилов, <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>, farit.habirov@tatar.ru

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

О.С. Кочергина, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Д.Х. Хайбуллина✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Хроническая ишемия мозга – широко распространенное состояние, которое связано с прогрессирующим поражением головного мозга и проявляется различными неврологическими нарушениями, в том числе когнитивными. Одним из этиологических факторов сосудистых нарушений является артериальная гипертензия. В статье рассматриваются варианты когнитивных нарушений и патогенетические механизмы их формирования. Обсуждается роль лимфатической системы головного мозга и нейровоспаления в реализации нарушений когнитивных функций. Описанный клинический случай показывает необходимость дополнения базовой терапии у пациентов с артериальной гипертензией препаратами иных групп, в частности пентоксифиллином для повышения эффективности терапии. Приведены данные клинических и экспериментальных исследований пентоксифиллина, в которых показано его положительное действие на процессы воспаления, эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, улучшение когнитивных функций. Обсуждается нейропротективное действие пентоксифиллина, которое получило подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях. Обсуждается возможность применения пентоксифиллина у пациентов с нарушениями настроения, с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством в качестве дополнения к основной терапии, а при когнитивных нарушениях – в качестве монотерапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая ишемия мозга, память, воспаление, нейровоспаление, пентоксифиллин, нейропротекция

Для цитирования: Хабилов ФА, Рахматуллина ЭФ, Кочергина ОС, Хайбуллина ДХ. Диагностика и терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. *Медицинский совет*. 2025;19(3):71–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia

Farit A. Khabirov, <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>, farit.habirov@tatar.ru

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Olga S. Kochergina, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Dina Kh. Khaibullina✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Chronic cerebral ischemia is a common condition associated with progressive brain damage that manifests itself in various neurological disorders, including cognitive impairment. One of the etiologic factors of vascular disorders is arterial hypertension. The article discusses types of cognitive impairment and pathogenetic mechanisms of their formation. The role of the glymphatic system of the brain, the role of neuroinflammation in the implementation of cognitive impairment are discussed. The described clinical case shows the need to supplement basic therapy in patients with hypertension with drugs of other groups, in particular pentoxifylline, to improve the effectiveness of therapy. The article reviews the latest clinical and experimental studies of pentoxifylline, which show its positive effect on inflammation, endothelial dysfunction and, as a result, improvement of cognitive functions. The neuroprotective effect of pentoxifylline, which has been confirmed in experimental and clinical studies, is discussed. The possibility of using pentoxifylline in patients with mood disorders, major depressive disorder, bipolar disorder as an adjunct to the main therapy, and in cognitive impairment as monotherapy is discussed.

Keywords: cognitive impairment, chronic cerebral ischemia, memory, inflammation, neuroinflammation, pentoxifylline, neuroprotection

For citation: Khabirov FA, Rakhmatullina EF, Kochergina OS, Khaibullina DKh. Diagnosis and therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-102>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – широко распространенное состояние, которое связано с прогрессирующим поражением головного мозга, проявляется различными неврологическими нарушениями и вызывается разнообразными этиологическими факторами. Основным патогенетическим механизмом развития ХИМ считается нарушение церебрального кровотока. При этом в первую очередь страдают когнитивные функции. Под когнитивными расстройствами понимаются той или иной степени выраженности нарушения высших психических функций: памяти, внимания, гнозиса, праксиса, речи, мышления.

Одним из этиологических факторов сосудистых нарушений является артериальная гипертензия [1]. Это заболевание, которое может дебютировать в молодом возрасте и наносить значительный ущерб когнитивным возможностям. Повышенное артериальное давление (АД) в среднем возрасте сопряжено со снижением когнитивных функций и риском развития деменции у пожилых [2]. Уже через 5 лет существования гипертонии когнитивные нарушения начинают проявляться независимо от возраста [3–7]. Большинство исследований, посвященных изучению нейropsychологического состояния у пациентов с повышенным АД, показывают, что более высокие значения АД ассоциированы с худшими результатами когнитивных тестов. Так, имеющееся в течение 8 лет систолическое АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. по сравнению с САД < 140 мм рт. ст. прогностически было более неблагоприятно и указывало на снижение результатов тестов оценки памяти [8]. Через 9 лет наблюдения у пациентов с САД ≥ 160 мм рт. ст. чаще страдали управляющие функции [9]. Высокие уровни АД в среднем возрасте также ассоциировались со снижением таких высших психических функций, как способность к пространственной визуализации и интеллектуальной деятельности, через 20 лет [10].

Патогенетические механизмы поражения головного мозга при артериальной гипертензии связаны со структурными изменениями сосудистой стенки с последующим развитием атрофии головного мозга. В их основе лежат такие процессы, как дисфункция эндотелия, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, разрежение микроциркуляторного русла с развитием острой и скрытой церебральной ишемии, в ряде случаев осложняющейся геморрагией, нарушение функции лимфатической системы, способствующей отложению амилоида [11].

Длительное повышение АД приводит к нарушению функции нейрососудистого комплекса, который обеспечивает перфузию головного мозга. Он включает в себя прежде всего нейроны, астроциты, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки и/или перициты [12]. Функциональная связь между ними позволяет своевременно обеспечивать энергетическими субстратами нейроны, выводить метаболиты за счет быстрой регуляции кровотока в артериолах и капиллярах.

Сохранение гомеостатического баланса и высокие энергетические потребности головного мозга, возникающие при переработке информации, обеспечиваются

церебральным объемным кровотоком, который зависит от перфузионного давления – разницы между средним АД и внутричерепным давлением. На него также влияет величина сердечного выброса и сосудистое сопротивление. В отсутствие нейронной стимуляции церебральный объемный кровоток относительно стабилен и в физиологических условиях поддерживается механизмами ауторегуляции, которые работают в диапазоне от 50 до 160 мм рт. ст., регулируя диаметр артериол. Вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии, сопровождающейся частыми кризами, постепенно происходят изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла. В них развивается липогиалиноз, стенозируется просвет вплоть до облитерации, развивается микротромбоз, плазмо- или геморрагии в стенки. Артериолосклероз и снижение реактивности микроциркуляторного русла, характерные для гипертонической болезни, способны нарушить механизмы саморегуляции [13, 14], усугубляя ишемию мозгового вещества.

Метаболическая активность нейронов при активной деятельности в норме поддерживается увеличением локального кровотока, так называемой функциональной гиперемией. Клеточные механизмы, которые управляют сосудистым тонусом, обеспечиваются вазоактивными сигналами от эндотелиальных клеток. В частности, происходит выделение оксида азота, который контролирует сосудистое сопротивление. Взаимодействие эндотелия с гладкомышечными клетками сосудов приводит к гиперполяризации их мембранного потенциала, что и вызывает вазодилатацию.

Другой функциональный механизм гиперемической реакции связан с изменением скорости движения эритроцитов в капиллярах и их деформируемости при снижении напряжения O_2 в тканях мозга при метаболической активности нейронов [15, 16].

Важную роль в поддержании гомеостаза головного мозга играют эндотелиальные клетки. Адгезивные белки и белки плотных контактов, которые вырабатываются этими клетками, формируют гематоэнцефалический барьер, защищающий мозг от проникновения патогенов, переносимых кровью, самих компонентов крови, способных вызвать воспаление, а также макрофагов [17]. Целостность гематоэнцефалического барьера, кроме того, поддерживается белками базальной мембраны и астроцитами, окружающими эндотелий. Астроциты также участвуют в экспрессии большого количества ионных каналов и рецепторов, активно высвобождают вазоактивные нейротрансмиттеры и глиотрансмиттеры, которые регулируют функции сосудов, микроглии, нейронов [18]. Им принадлежит важная роль в функционировании лимфатической системы.

Артериальная гипертензия, сопровождающаяся повышением внутрисосудистого давления, приводит к ремоделированию артерий и поражению капилляров. В результате ишемии, связанной с разрежением капиллярной сети, происходит снижение метаболического обеспечения нейронов и глиальных клеток, развивается оксидативный стресс и воспаление. Ухудшается функция эндотелия и целостность гематоэнцефалического барьера [19]. Нарушенная защитная функция гематоэнцефалического барьера благоприятствует проникновению компонентов

плазмы в мозг, что, в свою очередь, активирует микроглию и астроциты. Если в норме астроциты выполняют защитную функцию, то в условиях ишемии астроциты, активированные микроглией, способствуют нейровоспалению. Ухудшается трофическая поддержка глией нейронов, что в конечном итоге ведет к их гибели.

Развивающийся в результате ишемии окислительный стресс также способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера [20], нередким проявлением которого являются микрогеморагии.

Высокий уровень активных форм кислорода приводит к деполяризации мембраны, активации кальций-зависимых калиевых каналов, увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} в астроцитах и повышению концентрации внеклеточного калия. Это является одним из факторов, снижающих активность пероцитов, что приводит к сужению просвета капилляра [21]. Оксидативный стресс, сопровождающий артериальную гипертензию, способствует воспалению сосудов, фиброзированию, ремоделированию артерий, усугубляя сосудистую дисфункцию и способствуя нейродегенеративному процессу с когнитивными нарушениями [22, 23].

В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как фактор усугубления когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. Артериальная гипертензия, согласно исследованиям, сопровождается увеличением уровня гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга [24], прогрессирующим накоплением бета-амилоида [25, 26]. Накопление нейротоксина связано не только с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, но и с нарушением удаления их из паренхимы. Глимфатическая система – ликворный путь элиминации продуктов обмена из головного мозга. Он функционирует только прижизненно и преимущественно во время сна [27]. Цереброспинальная жидкость перемещается через паренхиму головного мозга из периаfterиального в перивенозное пространство, дренируя ее от продуктов обмена, в том числе нейротоксина, благодаря сокращению гладкомышечных клеток, создающих пульсовые волны вдоль артерий. При снижении силы пульсовой волны, в связи с уменьшением эластичности сосудов и неадекватным пульсовым давлением, что имеет место при гипертонической болезни, скорость обмена цереброспинальной и интерстициальной жидкости падает [28], способствуя накоплению бета-амилоида с последующим образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Нужно отметить, что бета-амилоид элиминируется по градиенту пульсового давления в диастолическую фазу в ночное время. Поэтому больные гипертонической болезнью с нарушением циркадианного профиля АД имеют больший риск развития когнитивных нарушений. У пациентов, особенно пожилого возраста, с недостаточным снижением АД в ночное время выявлены отрицательная взаимосвязь с уровнем когнитивных функций, меньший объем головного мозга, снижение памяти и скорости мыслительных процессов [29–31].

Таким образом, биологический механизм влияния вариабельности АД на деятельность нейронов когнитивной сферы опосредуется через гипоперфузию, нарушение

нейроваскулярного взаимодействия и нейровоспаление, дисфункцию глимфатической системы.

Морфологически артериальная гипертензия способствует ускорению атеросклеротического процесса в стенках крупных и средних артерий, развитию липоглианоза перфорирующих артерий. Данный процесс проявляется структурными изменениями головного мозга, а клинически – органической симптоматикой и соответствующими когнитивными нарушениями.

Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии могут развиваться вследствие одиночных ограниченных инфарктов, множественных лакунарных инфарктов, повторных инфарктов головного мозга или диффузного поражения белого вещества головного мозга.

Постинсультные когнитивные нарушения имеют острое или подострое начало с развитием когнитивного дефекта в течение первых 3–6 мес. после перенесенного инсульта. В настоящее время выделяют типы постинсультных когнитивных расстройств: инфаркт в стратегической зоне (таламусе, хвостом ядра, колоне внутренней капсулы, угловой извилине, гиппокампе), мультиинфарктная деменция вследствие повторных инсультов, геморрагическая деменция как следствие внутримозгового кровоизлияния на фоне поражения мелких артерий при длительной артериальной гипертензии или амилоидной ангиопатии, разрыве аневризмы передней соединительной артерии. Острое нарушение мозгового кровообращения проявляется, кроме когнитивной дисфункции, другой очаговой неврологической симптоматикой. В случае мультиинфарктного поражения головного мозга когнитивные нарушения могут быть разнообразными, и их клинические проявления будут зависеть от локализации очагов.

Локализация ишемических повреждений головного мозга во многом определяет клинические симптомы нарушения когнитивных возможностей человека и степень их выраженности. Стратегически важными зонами, согласно критериям NINDS-AIREN, являются следующие: нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные области, бассейн парамедианных таламических артерий, угловая извилина, верхняя лобная и теменная зоны при вовлечении доминантного полушария. Такую же значимость для развития нарушений когнитивных функций имеют гиппокамп, хвостатое ядро и бледный шар. Считается, что специфичность данных критериев составляет 84%, по данным патоморфологических исследований. Каждая из пораженных при ишемии стратегических зон будет иметь свои особенности когнитивных функций.

«Стратегические» инфаркты или геморрагии головного мозга, часто возникающие при кризовом течении артериальной гипертензии, имеют клиническое значение даже в случаях небольших по объему очагов. Обычно когнитивные нарушения дебютируют остро. Динамика может варьировать: возможны частичное восстановление, ступенчатое ухудшение, постепенное прогрессирование, формирование стабильной клинической симптоматики различной длительности [32].

При поражении промежуточного и среднего мозга выраженные когнитивные нарушения развиваются в рамках

мезенцефалоталамического синдрома. Он протекает стабильно. Вначале наблюдаются преходящие эпизоды спутанности сознания, возможно их сочетание с галлюцинациями и иллюзиями. В течение длительного периода больные подолгу лежат, не пытаясь что-либо делать. Отмечается повышенная сонливость, выраженные нарушения памяти на текущие события, конфабуляции, напоминающие корсаковский синдром. Если поражается доминантное полушарие, развивается таламическая афазия – нарушение речи, характеризующееся парафазиями, достигающими степени «речевого салата», при этом сохраняется понимание обращенной речи, отсутствуют трудности повторения фраз за доктором.

При локализации инсульта в области полосатых тел остро возникают когнитивные и поведенческие нарушения, сопровождающиеся экстрапирамидными двигательными расстройствами.

Модально-неспецифические нарушения памяти, при яркой выраженности аналогичные корсаковскому синдрому, развиваются при двустороннем поражении гиппокампа. Они характеризуются снижением или отсутствием памяти на текущие и недавние события при сохранности воспоминаний о произошедшем в отдаленном прошлом. Патология гиппокампа не сопровождается расстройством сознания, нарушением цикла «сон – бодрствование», иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами, в отличие от мезенцефалоталамического синдрома при поражении глубоких отделов мозга.

При локализации инсульта в префронтальных отделах лобных долей головного мозга уменьшается общая активность, инициатива, снижается мотивация и побуждение к какой-либо деятельности, развивается апатико-абулический синдром. Характерны персеверации – бессмысленные многократные повторения собственных слов или действий. Отмечаются эхолалия (повторение услышанных слов) и эхопраксия (повторение действий, движений). У больного снижается критика, что приводит к его неадекватному поведению.

Страдание зоны затылочно-теменно-височного стыка левого полушария сопровождается полифункциональными когнитивными нарушениями: нарушением восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственной агнозией), недорисованных, наложенных, зашумленных изображений (симултанной агнозией), нарушением конструирования и рисования (конструктивной апраксией), нарушением счета (акалькулией), нарушением понимания логико-грамматических конструкций (семантической афазией). В случае их значительной выраженности пациент может дезадаптироваться в повседневной деятельности.

Наиболее распространенным патогенетическим вариантом сосудистых когнитивных нарушений при безинсультном течении хронической ишемии головного мозга является так называемый подкорковый вариант.

Патоморфологически в его основе лежит поражение таламуса, полосатого тела, белого вещества, и функционально постепенно развивается вторичная дисфункция передних отделов головного мозга [33]. В основе патологии лежит поражение конечных сосудов малого калибра,

кровооснабжающих подкорковые базальные ганглии, глубинные отделы белого вещества головного мозга. Данное состояние обозначают как «болезнь малых сосудов». При подкорковых сосудистых когнитивных нарушениях, в отличие от постинсультных, клиническая картина развивается постепенно, может ступенчато ухудшаться и прогрессировать вплоть до деменции. На начальных этапах даже при наличии морфологических изменений головного мозга течение может быть бессимптомным. На сегодняшний день нейровизуализация является обязательным диагностическим методом при подозрении на болезнь мелких сосудов. Выявление изменений в области подкоркового белого вещества и наличие лакун принято считать основным МР-критерием, подтверждающим данное заболевание. Связь между выраженностью лейкоареоза, числом лакунарных инфарктов и выраженностью когнитивных расстройств лобного характера у пациентов с артериальной гипертензией подтверждена многочисленными исследованиями [34–36].

Согласно диагностическим критериям сосудистых когнитивных нарушений по VASCOG, основными клиническими проявлениями подкоркового типа являются нарушение внимания и недостаточность управляющей функции [37].

Функция внимания включает несколько составляющих: способность быстро реагировать на события (скорость реакции, обеспечивающая надлежащий темп познавательной деятельности); способность к длительному поддержанию умственной активности (концентрация внимания); способность к фокусировке внимания на главной задаче (избирательность внимания) [32, 38]. Нарушения внимания будут приводить к снижению темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебаниям (флюктуации) уровня активности и/или повышенной отвлекаемости на посторонние мысли или дела. Наиболее ранними и характерными симптомами являются трудности в поддержании интеллектуальной активности в течение продолжительного времени. Больным становится сложно правильно организовать свою деятельность, они быстро устают, оставляют начатое дело, им сложно работать с несколькими источниками информации и переключаться с одной задачи на другую. Затруднения появляются при необходимости анализировать полученную информацию, расставлять приоритеты, выделяя главное и второстепенное, нарушаются алгоритмы деятельности, стираются грани при определении сходства или различия понятий и предметов. Субъективные жалобы обычно включают общую слабость, повышенную утомляемость, «тяжесть», «неясность» в голове. И эти симптомы также связаны с нарушением управляющей, или исполнительной, функции – способности управлять своей познавательной деятельностью и поведением, включая планирование и контроль [32, 38, 39]. Нарушение управляющей функции у больных проявляется снижением активности и инициативы, расстройством последовательности действий («что вначале, а что потом»), персеверациями, стереотипным поведением и импульсивностью. Чрезмерная приверженность одному поведенческому стереотипу может проявляться, например, тем, что пациент принимает пищу в строго определенное время, носит строго определенную одежду, всегда реагирует одинаково

на какие-то триггерные слова или действия. Под импульсивностью понимается невозможность или трудности следования общему направлению и цели, подавляя не соответствующие им побуждения. К примеру, в ответ на вопрос врача о самочувствии, пациент излагает не относящиеся к здоровью, но важные для самого пациента подробности своей жизни. Импульсивность имеет общий психологический механизм со снижением критики, поэтому импульсивные пациенты в повседневной жизни могут демонстрировать различную степень дезингибиции: от легкого снижения чувства дистанции при общении с врачом и эмоциональной лабильности до грубого асоциального поведения, агрессивности, сексуальной несдержанности и др. [38]. Внимание и управляющая функция тесно взаимосвязаны, имеют общие морфофункциональные основы и могут исследоваться аналогичными или похожими нейropsychологическими методиками.

Для подкоркового варианта когнитивной дисфункции также характерны нарушения памяти по типу затруднения воспроизведения, зрительно-пространственная дисгнозия и конструктивная диспраксия [40–45]. Мнестические нарушения, сопровождающие артериальную гипертензию, как правило, выражены в легкой или умеренной степени и проявляются нарушением оперативной памяти при относительной сохранности памяти на недавние и отдаленные события жизни [46]. Относительная сохранность памяти – важная особенность подкоркового варианта сосудистой когнитивной дисфункции, которая качественно отличает его от болезни Альцгеймера [47].

Выявить нарушения конструктивного праксиса при клиническом исследовании можно, попросив больного нарисовать, например, два пересекающихся пятиугольника, куб, часы с циферблатом и стрелками и др. Пациент будет испытывать затруднения при рисовании трехмерных фигур, и изображение окажется искаженным.

Критерии VASCOG указывают, что наряду с когнитивными нарушениями должен присутствовать один или более дополнительный симптом, включающий раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, «магнитная», апракто-атактическая или паркинсоническая) или наличие неустойчивости и частых падений, раннее развитие тазовых нарушений в отсутствие урологических заболеваний и изменение личности или настроения (абулия, депрессия, эмоциональная лабильность) [48]. Чаще всего наблюдаются нарушения равновесия и ходьбы по типу лобной дисбазии. Она характеризуется расширением базы опоры при ходьбе, укорочением шага, «приклеиванием к полу», особенно во время поворотов, частыми падениями. Пациенты при этом часто жалуются на «головокружение», называя этим словом неустойчивость при ходьбе, особенно при поворотах. Данные нарушения связаны с поражением префронтальной или дополнительной моторной коры [49–53].

Для развернутой стадии сосудистой деменции характерны тазовые нарушения, которые вначале проявляются в виде учащенного мочеиспускания и периодического недержания мочи, а в дальнейшем развивается полная утрата контроля за функцией тазовых органов. Еще одним

типичным неврологическим сопровождением подкорковой сосудистой деменции является псевдобульбарный синдром, при котором наблюдается насильственный плач и смех. Психозомоциональные расстройства обычно проявляются снижением настроения вплоть до депрессии, эмоциональной лабильностью, которая может достигать степени дисфории и гневливости [54, 55].

Гипертензия относится к важным модифицируемым факторам риска когнитивных нарушений и деменции. Данные рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о снижении относительного риска развития деменции на 7–11% при адекватной коррекции АД. Согласно клиническим рекомендациям «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста», рекомендуется назначение антигипертензивной терапии у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования когнитивного дефекта [56]. Многочисленные исследования показывают, что антигипертензивная терапия снижает риск развития когнитивного дефицита и сосудистой деменции, но не способствует регрессу уже развившейся симптоматики [57]. В то же время отсутствие адекватного лечения у пациентов с артериальной гипертензией более чем в 4 раза увеличивает риск развития когнитивного дефекта [58, 59]. Благоприятное влияние на состояние когнитивных функций оказывает сам факт контроля АД и приема гипотензивных препаратов, независимо от группы. Тем не менее некоторые исследования показали, что блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходят плацебо по влиянию на улучшение показателей когнитивных функций по сравнению с ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами и диуретиками [60].

Адекватная антигипертензивная терапия у больных, перенесших инсульт, необходима также с целью предотвращения повторных острых сосудистых эпизодов, а соответственно, профилактики мультиинфарктной сосудистой деменции.

При уже сформировавшемся когнитивном дефиците с целью его коррекции и улучшения общего функционирования пациентам с сосудистой деменцией рекомендуется назначение антагониста NMDA-глутаматных рецепторов мемантина [61–64], ингибитора центральной холинэстеразы [65]. Ацетилхолинергическая недостаточность является характерной для церебральной микроангиопатии с поражением перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинергические проводники в кору мозга из ядра Мейнерта.

Кроме того, при лечении когнитивных расстройств сосудистого генеза возможно применение других ноотропных, метаболических и вазоактивных препаратов. Они способствуют уменьшению выраженности субъективных жалоб и сопутствующих некогнитивных симптомов у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Трентал® (пентоксифиллин) получил широкое применение в лечении пациентов с сосудистой патологией головного мозга. Уникальные свойства пентоксифиллина улучшать микроциркуляцию за счет увеличения деформируемости эритроцитов, снижения агрегации тромбоцитов и вязкости цельной крови позволяют считать его

препаратом выбора при сосудистых процессах с микроангиопатией. Уменьшение спазма артериол вследствие стимуляции выделения простаглицина предотвращает нарушение нейроваскулярного взаимодействия, что имеет место при артериальной гипертензии. Кроме того, пентоксифиллин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами: подавляет активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, снижает синтез воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа.

Ниже приводится клинический случай пациента с когнитивными нарушениями, развившимися на фоне ХИМ смешанного генеза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Н. 57 лет обратился с жалобами на снижение памяти на текущие события, забывчивость, испытывает затруднения с концентрацией внимания, постоянно отвлекается от работы, быстро устает, периодически испытывает чувство беспокойства, тревоги. Также беспокоит нарушение сна в виде частых пробуждений, отсутствие чувства отдыха после сна. Беспокоят головные боли ноющего характера в лобно-височной области, ощущение неустойчивости на фоне подъема АД.

Данные жалобы появились приблизительно 5 лет назад на фоне кризового течения гипертензии, препараты принимал непостоянно, что приводило к частой смене препарата. В настоящее время получает лозартан, давление в течение последних 2 лет держится на уровне 145/90 мм рт. ст. В связи с изменениями в липидограмме получает аторвастатин в дозировке 10 мг 1 раз в сутки. Кроме того, 1 раз в год пациент получал этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 250 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Впервые подъемы АД стали появляться в возрасте 44 лет на фоне психоэмоциональных перегрузок.

В анамнезе: периодические приступы люмбаго, гастрит.

Объективно в неврологическом статусе выявлена следующая симптоматика: нистагмоз при крайних отведениях глазных яблок, сила по мышечным группам – 5 баллов. Мышечный тонус физиологичный. Проприоорефлексы повышены по пирамидному типу без разницы сторон, положителен рефлекс Россолимо – Вендеровича с обеих рук. В позе Ромберга неустойчив, другие координаторные пробы не нарушены. Легкий тремор пальцев вытянутых рук, усиливающийся при волнении. На амбулаторном приеме было проведено тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), пациент набрал 26 баллов (легкое когнитивное расстройство), по госпитальной шкале депрессии и тревоги – 8 баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге/депрессии.

Данные дополнительных методов исследования: МРТ головного мозга от 25.11.2024: множественные сосудистые очаги, локализованные преимущественно перивентрикулярно, умеренное расширение субарахноидального пространства в лобной области. По сравнению с МРТ головного мозга от 06.08.2022 – нарастание количества очагов сосудистого генеза.

УЗИ сосудов интракраниальных и экстракраниальных: стеноз 25% правой внутренней сонной артерии (ВСА) и 35% левой ВСА за счет атеросклеротических бляшек. Гипоплазия задней соединительной артерии и левой позвоночной артерии (ПА).

Анализ крови общий в пределах нормы. Биохимический анализ крови: холестерин общий – 8,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,8 ммоль/л, ЛПНП – 4,2 ммоль/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, МНО – 1,2, АЧТВ – 27. Общий анализ мочи – в пределах референсных значений.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й степени в форме легких когнитивных расстройств, рассеянной микроочаговой симптоматики; артериальная гипертензия 2-й степени; атеросклероз.

В дополнение к базовой терапии (лозартан и аторвастатин) пациенту был назначен Трентал® в дозировке 100 мг на 250,0 мл физраствора внутривенно, капельно, медленно (в течение 60 мин) в сочетании с приемом таблетированной формы 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем пациент продолжил пероральный прием Трентала® в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 мес.

На повторном приеме через 2 мес. от начала терапии препаратом Трентал® пациент отметил, что ему стало легче концентрировать внимание на работе, улучшилась способность к запоминанию новой информации, т. е. ему «стало легче работать», и с этим фактом пациент связал уменьшение степени тревоги и улучшение длительности и качества сна. Проведение повторного тестирования по шкалам показало: MMSE – 28 баллов, госпитальная шкала депрессии и тревоги – 7 баллов, что свидетельствует о положительной динамике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность когнитивных расстройств была показана в процессе многочисленных мультицентровых исследований, проводимых на больших когортах пациентов. В частности, было продемонстрировано, что 5–10% пожилых людей страдают деменцией, а 10–15% лиц старше 65 лет имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения. Причиной развития нарушений познавательной деятельности могут быть различные болезни, такие как инфекционные заболевания, травмы и опухоли головного мозга, психические расстройства и т. д., а также прием различных лекарственных средств. Многообразие причин способствует появлению когнитивных нарушений в любом возрасте с различной степенью выраженности и характера течения. Наиболее частой причиной данного страдания являются нейродегенеративные и сосудистые заболевания. В приведенном клиническом случае у пациента на фоне артериальной гипертензии и начальных проявлений атеросклероза, имеющих определенную общность патогенеза (воспаление как универсальную реакцию организма), появились когнитивные нарушения, влияющие на качество жизни пациента. Базовая терапия, направленная на коррекцию данных заболеваний, оказалась недостаточной. Выбор препарата Трентал® и включение его в схему терапии были обусловлены показаниями

к его применению: нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, такие как снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти) и его фармакологическими свойствами, а именно такими, как уменьшение вязкости крови, улучшение реологических свойств крови за счет улучшения нарушенной деформируемости эритроцитов, уменьшение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение концентрации фибриногена, снижение активности лейкоцитов и уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, Трентал® обладает рядом менее известных, но крайне важных в терапии ХИМ и других заболеваний свойств: противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами.

Один из первых систематических обзоров, основанный на анализе 10 контролируемых клинических исследований, был посвящен оценке безопасности и эффективности применения пентоксифиллина при ХИМ и показал высокую эффективность применения препарата, что выражалось в снижении скорости прогрессирования когнитивных нарушений и уменьшении риска развития ишемии головного мозга [66]. Другой систематический обзор, основанный на изучении уже 20 рандомизированных клинических исследований, подтвердил эффективность применения пентоксифиллина при цереброваскулярной патологии, в частности при сосудистой деменции [67]. Было показано, что пентоксифиллин оказывает положительное влияние на ряд факторов, способствующих развитию ишемии головного мозга, улучшая капиллярную перфузию, увеличивая содержание циклической 3', 5'-АМФ в эритроцитах и тромбоцитах, ингибируя активность фосфодиэстеразы 4-го типа, что способствовало снижению агрегации тромбоцитов и, как следствие, нормализовало церебральную перфузию. В 2010 г. был опубликован обзор литературы по применению пентоксифиллина (Трентал®) при заболеваниях нервной системы [68].

Экспериментальные исследования, проведенные в течение последних 10 лет на животных, подтвердили наличие защитного действия пентоксифиллина в отношении когнитивных функций и памяти в условиях ишемии головного мозга [69–71]. В частности, К.Н. Alzoubi et al. исследовали антиоксидантные свойства пентоксифиллина и его эффективность в отношении профилактики когнитивных нарушений: пространственное обучение и память при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) с использованием модели ПТСР на крысах [70]. Изучались изменения в биомаркерах окислительного стресса, нейротрофическом факторе мозга (BDNF) и эпигенетике (гистонах) в гиппокампе. Введение животным пентоксифиллина предотвращало развитие ухудшения памяти, вызываемое длительным стрессом, а также нормализовало активность каталазы, глутатионпероксидазы, BDNF, уменьшало изменения в гиппокампе [71]. Нейропротекторное действие пентоксифиллина, связанное с положительным влиянием на митохондриально-индуцированный окислительный стресс, было показано на диабетической модели крыс. У животных, получавших пентоксифиллин, наблюдалось снижение уровня экспрессии белков двух ферментов антиоксидантной

защиты – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы – в тканях гиппокампа, уменьшалась выраженность перекисного окисления липидов, увеличивалось соотношение восстановленного/окисленного глутатиона, что выражалось в улучшении функций обучения и краткосрочной/долгосрочной памяти по сравнению с группой, не получавшей препарат [72, 73]. Также в животных моделях при изучении расстройств аутистического спектра были получены обнадеживающие результаты у группы субъектов, получавших пентоксифиллин: отмечалось заметное снижение уровня TNF- α , а также значительное повышение концентрации аденозинтрифосфата и фактора роста нервов в мозговой ткани [74]. Интересным представляется экспериментальное исследование китайских ученых по применению пентоксифиллина у мышей с двусторонним стенозом общих сонных артерий. Было выявлено, что пентоксифиллин значительно снижал экспрессию воспалительного цитокина TNF- α , способствовал фагоцитозу микроглией остатков миелина, уменьшал повреждения белого вещества в мозолистом теле и внутренней капсуле, способствовал сохранению миелиновой оболочки, улучшал когнитивные функции в тестах на распознавание новых объектов [75]. Другое исследование, изучавшее влияние пентоксифиллина на течение сосудистой деменции, показало, что лечение пентоксифиллином может замедлить прогрессирование деменции у пациентов, которые соответствуют критериям «мультиинфарктной деменции» по DSM-III, а также имеют клинические и нейрорадиологические признаки цереброваскулярного заболевания [76].

Перспективным направлением, вероятно, является возможность применения пентоксифиллина у пациентов с нарушениями настроения. Известно, что патофизиология расстройств настроения тесно связана с процессами окислительного стресса, дисфункцией иммунной системы, нарушением мозгового кровотока и снижением нейротрофических факторов. С другой стороны, пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы с мощным противовоспалительным и антиоксидантным действием, с дополнительными плейотропными эффектами, которые приводят к улучшению церебрального кровотока и повышению уровня BDNF [77–80]. Опубликованный в начале 2025 г. систематический обзор включил 21 рандомизированное контролируемое исследование. В обзор вошли исследования пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством, когнитивными нарушениями при сосудистой деменции. Была подтверждена эффективность пентоксифиллина в снижении воспалительных маркеров, симптомов депрессии, когнитивных нарушений и астении. Авторы сделали вывод о том, что включение пентоксифиллина в комплексную терапию может быть полезно при умеренном и тяжелом депрессивном расстройстве (в качестве дополнительной терапии с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) и когнитивных нарушениях при сосудистой деменции (в качестве монотерапии) [80].

Противовоспалительное действие пентоксифиллина было еще раз подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании на добровольцах в условиях акклиматизации [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, негативное воздействие повышенного АД на головной мозг дебютирует с механизмов нарушения нейроваскулярного взаимодействия, которое, в свою очередь, запускает каскад патологических реакций. В результате развиваются очаговые неврологические симптомы и когнитивные нарушения различной модальности и степени выраженности, обусловленные гибелью нейронов и белого вещества. Профилактика развития и прогрессирования когнитивных расстройств требует

назначения адекватной антигипертензивной терапии. Дополнительное использование пентоксифиллина (Трентал®) позволяет корригировать происходящие при артериальной гипертензии негативные процессы на уровне нейроваскулярной единицы. Применение оригинального препарата Трентал® в клинической практике в течение многих лет показало его безопасность и хорошую переносимость у пациентов с артериальной гипертензией.



Поступила / Received 14.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2025

Принята в печать / Accepted 07.03.2025

Список литературы / References

1. Лобзин ВЮ, Колмакова КА, Емелин АЮ, Янишевский СН. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):122–133. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133>.
2. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AY, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(2):122–133. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133>.
3. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>.
4. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141–1145. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90608-X).
5. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3119–3125. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>.
6. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246–1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>.
7. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement*. 2014;10(Suppl. 5):S330–S337. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1777>.
8. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89(24):2447–2454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741>.
9. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2013;42(3):338–345. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs166>.
10. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e27976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027976>.
11. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44(5):631–636. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99>.
12. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkley B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.
13. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96(1):17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>.
14. Silverman A, Petersen NH. Physiology, Cerebral Autoregulation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985976/>.
15. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.
16. Wei HS, Kang H, Rasheed ID, Zhou S, Lou N, Gershteyn A et al. Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation. *Neuron*. 2016;91(4):851–862. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.016>.
17. Devor A, Sakadžić S, Saisan PA, Yaseen MA, Roussakis E, Srinivasan VI et al. "Overshoot" of O₂ is required to maintain baseline tissue oxygenation at locations distal to blood vessels. *J Neurosci*. 2011;31(38):13676–13681. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1968-11.2011>.
18. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*. 2019;99(1):21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
19. Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology*. 2014;29(5):343–360. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2014>.
20. Santisteban MM, Ahn SJ, Lane D, Faraco G, Garcia-Bonilla L, Racchumi G et al. Endothelium-Macrophage Crosstalk Mediates Blood-Brain Barrier Dysfunction in Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(3):795–807. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15581>.
21. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
22. Sakagami K, Wu DM, Puro DG. Physiology of rat retinal pericytes: modulation of ion channel activity by serum-derived molecules. *J Physiol*. 1999;521(Pt 3):637–650. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00637.x>.
23. Toth P, Tucsek Z, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Tarantini S et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(11):1732–1742. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.143>.
24. Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, Wojcik J, Peyratout G, Severin IC et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimers Dement*. 2018;14(12):1640–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2857>.
25. Qiu L, Ng G, Tan EK, Liao P, Kandiah N, Zeng L. Chronic cerebral hypoperfusion enhances Tau hyperphosphorylation and reduces autophagy in Alzheimer's disease mice. *Sci Rep*. 2016;6:23964. <https://doi.org/10.1038/srep23964>.
26. Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):207–214. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00151-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00151-7).
27. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0498-z>.
28. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013;44(6 Suppl. 1):S93–S95. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.678698>.
29. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
30. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636–1641. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328018333>.
31. Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F et al. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(2):71–76. <https://doi.org/10.1097/00126097-200404000-00003>.
32. van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, Hofman PA, Gronenschild EH, Jolles J, de Leeuw PW. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5–13. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001934>.
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. Available at: <https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20-%20DSM-5%20PDFDrive.com%20.pdf>.
34. Вахнина НВ. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2014;(5):30–37. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/565/565>.

- Vakhnina NV. Cognitive disorders and therapy in patients with hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(5):30–37. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/565/565>.
34. Захаров ВВ, Слепцова КБ, Мартынова ОО. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *PMJ*. 2021;(5):45–49. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_mozga_vzglyad_iz_HHlveka.
Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;(5):45–49. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_mozga_vzglyad_iz_HHlveka.
 35. Говорушина АА, Минакова МС, Калмыкова АД, Турушева АВ, Богданова ТА. Гиперинтенсивность белого вещества по данным нейровизуализации, когнитивные расстройства и нарушение эмоционального статуса: есть ли связь? *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;(2):121–126. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-121-126>.
Govorushina AA, Minakova MS, Kalmykova AD, Turusheva AV, Bogdanova TA. White Matter Hyperintensities According to Neuroimaging Analysis, Cognitive Impairment and Emotional Disorders: Is There a Link? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(2):121–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-121-126>.
 36. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/shsmml>.
Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in cerebrovascular insufficiency. Message 2: Cognitive impairment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2001;6(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/shsmml>.
 37. Sachdev P, Kalara R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
 38. Захаров ВВ. Введение в поведенческую неврологию. *Поведенческая неврология*. 2021;(1):8–16. https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_1_8-16.
Zakharov VV. Introduction to behavioral neurology. *Behavioral Neurology*. 2021;(1):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_1_8-16.
 39. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:197–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>.
 40. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
 41. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1(7):426–436. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00190-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00190-4).
 42. Fladd D. Subcortical vascular dementia. *Geriatr Nurs*. 2005;26(2):117–121. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2005.01.001>.
 43. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(Suppl. 2):58–60. <https://doi.org/10.1159/000049152>.
 44. Menon U, Kelley RE. Subcortical ischemic cerebrovascular dementia. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:21–33. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00402-4](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00402-4).
 45. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ibfjdx>.
Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ibfjdx>.
 46. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Нервные болезни*. 2013;(3):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rhtulz>.
Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervous Diseases*. 2013;(3):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rhtulz>.
 47. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hrxphz>.
Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hrxphz>.
 48. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Brodaty H. The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. *Eur J Neurol*. 2019;26(9):1161–1167. <https://doi.org/10.1111/ene.13960>.
 49. Xie C, Zhong D, Zhang Y, Liu X, Zhang L, Luo X et al. Prevalence and risk factors of cognitive impairment in Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;14:1271437. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1271437>.
 50. Сидорович ЭК, Павловская ТС, Ливенцева ММ. Возможности ранней диагностики когнитивных и двигательных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечебное дело*. 2020;(4):21–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/btwllyj>.
Sidorovich EK, Pavlovskaya TS, Liventseva MM. The abilities for early diagnosis of cognitive and motor impairments in chronic cerebral circulation insufficiency in patients with arterial hypertension. *Lechebnoe Delo*. 2020;(4):21–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/btwllyj>.
 51. Дамулин ИВ. Когнитивные и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. *Врач*. 2005;(11):3–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mbcapj>.
Damulin IV. Cognitive and motor disorders in cerebrovascular insufficiency and vascular dementia. *Vrach*. 2005;(11):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mbcapj>.
 52. Брыжакина ВГ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/onlxlxh>.
Bryzhakina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Gait and equilibrium disorders in dyscirculatory encephalopathy. Communication 1. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2004;9(2):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/onlxlxh>.
 53. Дамулин ИВ, Брыжакина ВГ, Шашкова ЕВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/onlmgx>.
Damulin IV, Bryzhakina VG, Shashkova EV, Yakhno NN. Disturbances in walking and balance in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Clinical, morphological and MRI comparisons. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2004;9(4):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/onlmgx>.
 54. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMJ*. 2002;(12):539. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
Yakhno NN, Zakharov VV. Cognitive and emotional-affective disorders in cerebrovascular insufficiency. *RMJ*. 2002;(12):539. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
 55. Боголепова АН, Смирнова МЮ, Семушкина ЕГ, Гусев ЕИ. Депрессия и цереброваскулярная патология. *Доктор.Ру*. 2010;(4):7–11. <https://www.elibrary.ru/mtzbit>.
Bogolepova AN, Smirnova MYu, Semushkina EG, Gusev EI. Depression and cerebrovascular pathology. *Doctor.Ru*. 2010;(4):7–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mtzbit>.
 56. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ, Шпорт СВ, Шамалов НА, Левин ОС и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. ; 2024. 330 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5.
 57. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011;65(12):1295–1305. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x>.
 58. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780–786. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.3.780>.
 59. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999;53(9):1948–1952. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1948>.
 60. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>.
 61. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2019;14(5):805–816. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249228>.
 62. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782–792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3).
 63. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2685259/>.
 64. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367–377. <https://doi.org/10.2147/cia.s6666>.
 65. Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke*. 2007;38(12):3186–3192. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492033>.

66. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*. 1995;7(6):480–503. <https://doi.org/10.2165/00002512-199507060-00007>.
67. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46–54. <https://doi.org/10.1097/00002093-200301000-00006>.
68. Сергеев АВ. Доказательные основы эффективного применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(19):32–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/shronz>. Sergeev AV. Evidence-based basis for the effective use of pentoxifylline (Trental®) in neurological practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(19):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/shronz>.
69. Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M, Joghatai MT, Hashemi M, Shafaroodi H, Mehdizadeh M. Effect of Pentoxifylline on Ischemia-induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in Rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(5):1083–1090. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3586929/>.
70. Alzoubi KH, Khabour OF, Ahmed M. Pentoxifylline prevents post-traumatic stress disorder induced memory impairment. *Brain Res Bull*. 2018;139:263–268. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.03.009>.
71. Wang Y, Zhang T, Zhao H, Qi C, Ji X, Yan H et al. Pentoxifylline Enhances Antioxidative Capability and Promotes Mitochondrial Biogenesis in D-Galactose-Induced Aging Mice by Increasing Nrf2 and PGC-1α through the cAMP-CREB Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6695613. <https://doi.org/10.1155/2021/6695613>.
72. Muhsen M, Alzoubi KH, Khabour OF, Mhaidat N, Rababa'h A, Ali S et al. Pentoxifylline protects memory performance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res*. 2025;1847:149319. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149319>.
73. Elseweidy MM, Mahrous M, Ali SI, Shaheen MA, Younis NN. Pentoxifylline as Add-On Treatment to Donepezil in Copper Sulphate-Induced Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Rats. *Neurotox Res*. 2023;41(6):546–558. <https://doi.org/10.1007/s12640-023-00672-1>.
74. Erdoğan MA, Tunç KC, Daştan AI, Tomruk C, Uyanıkgil Y, Erbaş O. Therapeutic effects of pentoxifylline in propionic acid-induced autism symptoms in rat models: A behavioral, biochemical, and histopathological study. *Int J Dev Neurosci*. 2024;84(8):991–1005. <https://doi.org/10.1002/jdn.10394>.
75. Zheng L, Jia J, Chen Y, Liu R, Cao R, Duan M et al. Pentoxifylline alleviates ischemic white matter injury through up-regulating Mertk-mediated myelin clearance. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02480-4>.
76. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, Thaler HT, Hardiman ST, Blass JP. Pentoxifylline in Cerebrovascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(3):237–244. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02075.x>.
77. Siegel AN, Rodrigues N, Nasri F, Wilkialis L, Lipsitz O, Lee Y et al. Novel therapeutic targets in mood disorders: Pentoxifylline (PTX) as a candidate treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;104:110032. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110032>.
78. Nassar A, Azab AN. Effects of Dexamethasone and Pentoxifylline on Mania-like and Depression-like Behaviors in Rats. *Pharmaceuticals*. 2022;15(9):1063. <https://doi.org/10.3390/ph15091063>.
79. Mohammad TAM, Mohammad TAM, Shawis TN. Efficacy of pentoxifylline for the treatment of bipolar I/II patients with treatment-resistant depression: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brain Res Bull*. 2024;216:111047. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111047>.
80. Ramzi A, Maya S, Balousha N, Amin M, Powell RC, Shiha MR. Effects of the anti-inflammatory pentoxifylline on psychiatric and neuropsychiatric conditions: exploring various off-label utilities with meta-analyses. *Inflammopharmacology*. 2025;33(1):105–119. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01616-7>.
81. Steele AR, Howe CA, Gibbons TD, Foster K, Williams AM, Caldwell HG et al. Hemorheological, cardiorespiratory, and cerebrovascular effects of pentoxifylline following acclimatization to 3,800 m. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;326(3):H705–H714. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00783.2023>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ф.А. Хабиров, Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина
 Написание текста – Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина
 Сбор и обработка материала – Э.Ф. Рахматуллина, Д.Х. Хайбуллина
 Обзор литературы – Э.Ф. Рахматуллина, Ф.А. Хабиров
 Анализ материала – Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина
 Редактирование – Д.Х. Хайбуллина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ф.А. Хабиров, Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина

Contribution of authors:

Concept of the article – Farit A. Khabirov, Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina
 Text development – Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina
 Collection and processing of material – Elza F. Rakhmatullina, Dina Kh. Khaibullina
 Literature review – Elza F. Rakhmatullina, Farit A. Khabirov
 Material analysis – Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina
 Editing – Dina Kh. Khaibullina
 Approval of the final version of the article – Farit A. Khabirov, Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Хабиров Фарит Ахатович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; farit.habirov@tatar.ru
Рахматуллина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; elsa2109@mail.ru
Кочергина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; yukon0702@yandex.ru
Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Farit A. Khabirov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; farit.habirov@tatar.ru
Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru
Olga S. Kochergina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; yukon0702@yandex.ru
Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Боль в спине у пожилых пациентов с локомотивным синдромом: фокус на эффективность и безопасность

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Боль в спине и суставах встречается у 70% пациентов в возрасте 60 лет и старше. Наличие артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых заболеваний: инсультов, инфарктов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета создает значительные препятствия для выбора терапии. В мировой практике в 2007 г. появился термин «локомотивный синдром» (ЛС), предложенный Ассоциацией ортопедов Японии для характеристики пациентов старшего возраста с неустойчивым равновесием, склонностью к падениям вследствие структурного и функционального повреждения органов нервной и опорно-двигательной систем. Хроническая скелетно-мышечная боль при ЛС имеет ряд особенностей, таких как незначительная выраженность: постоянный характер, обострения, связанные с колебаниями артериального давления (АД). Наличие когнитивных нарушений затрудняет оценку выраженности болевого синдрома, но при этом запускает каскад нейropsychиатрических симптомов (тревожность, депрессивное настроение). Проблема лечения гериатрических пациентов с ЛС представляет собой сложную задачу, но знание базовых принципов позволяет избежать ошибок при выборе медикаментозной терапии и адекватно добавить другие немедикаментозные схемы. Всем пациентам старше 65 лет с хронической болью целесообразно проводить скрининг когнитивных нарушений, тревоги и депрессии. Эти синдромы сами могут ухудшать состояние пациента и делать неэффективной терапию боли. Оценка употребляемых препаратов, особенно для купирования боли, должна проводиться с учетом межлекарственных взаимодействий. Соблюдение простых правил поможет снизить выраженность симптомов, улучшить функционирование и качество жизни. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует отдавать предпочтение наиболее безопасным, имеющим минимальные риски сердечно-сосудистых осложнений, не вызывающим ухудшение когнитивных функций и синдром падения.

Ключевые слова: коморбидность, пожилой возраст, хронический болевой синдром, полипрагмазия, нежелательные реакции, Налгезин® форте, дулоксетин

Для цитирования: Путилина МВ. Боль в спине у пожилых пациентов с локомотивным синдромом: фокус на эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2025;19(3):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2025-069>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Back pain in elderly patients with locomotive syndrome: Focus on efficacy and safety

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Back and joint pain occur in 70% of patients aged 60 years and older. The presence of arterial hypertension (AH), cerebrovascular diseases (strokes, heart attacks, chronic heart failure, ischemic heart disease), diabetes mellitus create significant obstacles to the choice of therapy. In 2007, the term "locomotive syndrome" (LS) appeared in world practice, proposed by the Japanese Orthopedic Association to characterize elderly patients with unstable balance, a tendency to fall, due to structural and functional damage to the organs of the nervous and musculoskeletal systems. Chronic musculoskeletal pain in LS has a number of features, such as minor severity (constant nature, exacerbations associated with blood pressure fluctuations). The presence of cognitive impairment complicates the assessment of the severity of pain syndrome, but at the same time triggers a cascade of neuropsychiatric symptoms (anxiety, depressive mood). The problem of treating geriatric patients with LS is a complex task, but knowledge of the basic principles allows you to avoid mistakes in choosing drug therapy and adequately add other non-drug regimens. All patients over 65 years old with chronic pain should be screened for cognitive impairment, anxiety and depression. These syndromes themselves can worsen the patient's condition and make pain therapy ineffective. Evaluation of the drugs used, especially for pain relief, should be carried out taking into account drug interactions. Compliance with simple rules will help reduce the severity of symptoms, improve functioning and quality of life. Among NSAIDs, preference should be given to the safest ones, having minimal cardiac risks, not causing deterioration in cognitive functions and falling syndrome.

Keywords: comorbidity, elderly age, chronic pain syndrome, polypharmacy, adverse reactions, Nalgesin® forte, Duloxetine

For citation: Putilina MV. Back pain in elderly patients with locomotive syndrome: Focus on efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-069>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно демографическим исследованиям, тенденция к старению населения планеты имеет прогрессирующее течение: к 2050 г. количество людей в возрасте старше 60 лет достигнет 2 млрд человек, а к 2100 г. эта цифра увеличится еще на 1,5 млрд¹. При этом боль в спине и суставах – две единные проблемы – будет у 70% пациентов в возрасте 60 лет и старше [1–3]. Физиологическое старение само по себе увеличивает число сопутствующих заболеваний, приводя к усилению влияния их друг на друга – мультиморбидности [4]. Наличие артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых заболеваний (инсультов, инфарктов, ХСН, ИБС), сахарного диабета создает значительные препятствия для выбора терапии [5]. Боль сама является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая процент сердечно-сосудистой летальности [6, 7]. 15 ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (экологических, метаболических, поведенческих, в т. ч. курение, депрессия, употребление алкоголя, наркотических средств) одновременно приводят к развитию болевых синдромов [7]. До недавнего времени АГ рассматривалась как сопутствующее заболевание при остеоартрите в рамках метаболического синдрома, новые данные подтверждают существенную роль нарушенной гемодинамики в генезе остеоартрита [8]. Нарушение общей перфузии связано с ухудшением кровотока костно-мышечных структур, снижением артериального кровотока и венозного оттока, микроциркуляторными сдвигами, развитием эндотелиальной дисфункции, нарушением ангиогенно-остеогенной ассоциации, что приводит к дисрегуляции функциональной единицы костно-хрящевых структур [9, 10].

Результат этих процессов – стимуляция местного воспаления с выработкой избыточного количества цитокинов и интерлейкинов [10]. Возраст-ассоциированное хроническое воспаление (инфламэйджинг) создает предпосылки для формирования или усиления уже имеющегося болевого синдрома [11]. Активация ренин-ангиотензиновой системы на сигнальном уровне, эндотелина, Wnt-β-катенина приводит к дополнительной деградации хрящевой ткани [9]. При этом избыток кардиолипина при повреждении митохондрий может быть триггером эндогенной активации провоспалительных инфламмасом. Запускается каскад патологических процессов, включающий хронический цитокиновый шторм (незначительное, но постоянное повышение биомаркеров воспаления СРБ, интерлейкинов), нарушения метаболического гомеостаза и состава микробиоты кишечника и, как следствие, снижение адаптивного иммунитета. В клинической практике эти процессы характеризуются частыми ОРВИ/ОРЗ, дебютом аутоиммунных заболеваний в более позднем возрасте, хроническими болевыми синдромами разной локализации, депрессией [12]. У пациентов старшего возраста, наряду со старческой астенией, снижением мобильности, появляется склонность к падениям, старческая астения, депрессивные эпизоды. Чем больше

выражена старческая астения, тем сильнее боль, и наоборот [13]. Депрессия как сопутствующий синдром или отдельная нозология провоцирует/усугубляет не только когнитивный дефицит, но и появление хронических болей различной локализации [14]. Характерны цефалгические синдромы, диффузные мышечные боли (фибромиалгия). В амбулаторной практике диагноз «истинная депрессия» крайне редко ставится, это связано в первую очередь с психиатрическим шифром по МКБ-10, отсутствием времени на использование диагностических шкал, во вторую – с наличием объективных признаков поражения крупных суставов и позвоночника, что традиционно трактуется только как поражение костно-мышечной системы. В то же время наличие психических расстройств снижает приверженность и делает неэффективной терапию боли.

В мировой практике в 2007 г. появился термин «локомотивный синдром» (ЛС), предложенный Ассоциацией ортопедов Японии для характеристики пациентов старшего возраста с неустойчивым равновесием, склонностью к падениям вследствие структурного и функционального повреждения органов нервной и опорно-двигательной систем [14, 15].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОКОМОТИВНОГО СИНДРОМА

Классическая триада ЛС состоит из остеоартрита, саркопении с синдромом падений, хронической скелетно-мышечной боли [15].

Остеоартрит (ОА) – системное заболевание с высоким риском развития многих сопутствующих состояний, которые могут способствовать утяжелению клинических и структурных проявлений поражения опорно-двигательного аппарата [16, 18], вследствие чего хроническое воспаление имеет не только локальный, но и системный характер. Системное воспаление, активируемое другими патологическими состояниями, ускоряет процесс деградации всего гомеостаза. Как правило, у одного пациента может встречаться одновременно от двух до пяти заболеваний, приводя к снижению качества жизни, социальной изоляции, депрессии и тревожным расстройствам. Наиболее частые примеры коморбидности: ОА и АГ, ОА-АГ-СД, ОА-метаболический синдром, ОА-цереброваскулярное заболевание, ОА-деменция/депрессия [19]. Учитывая гетерогенность ОА, для ранней диагностики используют классификацию по этиологическому фактору, что позволяет проводить дифференциальную диагностику (табл. 1).

Современная концепция рассмотрения остеохондроза как проявления остеоартрита позвоночника позволяет пересмотреть подходы к диагностике и терапии боли в спине и суставах у гериатрической категории пациентов [16–18].

Саркопения – прогрессирующее, генерализованное повреждение скелетной мускулатуры, которое увеличивает риск неблагоприятных событий, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность [14]. Синдром падений – один из краеугольных камней в выборе стратегии медикаментозной терапии, т. к. провоцировать его появление может прием антидепрессантов,

¹ United Nations. *World Population Prospects 2024: Summary of Results*. New York; 2024. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/world-population-prospects-2024-summary-results>.

● **Таблица 1.** Классификация остеоартрита по этиологическому фактору [20]

● **Table 1.** Classification of osteoarthritis by etiologic factor [20]

Тип	Причина возникновения
Метаболический остеоартрит	Нарушение метаболизма при эндокринных и других заболеваниях (сахарный диабет, подагра и т. д.)
Специфический или инфекционный	Туберкулез, бруцеллез, сифилис, иерсиниоз
Неинфекционный остеоартрит	Последствия травм на фоне повышенных физических нагрузок, дисметаболические нарушения. Поражение обусловлено дегенеративно-дистрофическими процессами в области сустава или воспалением крестцово-поясничной связи
Асептический или инфекционно-аллергический	Аутоиммунные процессы (системные заболевания)
Посттравматический	Последствия травм, хирургических операций
Наследственный	Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания: болезнь Блаунта; болезнь Педжета; болезнь Легга – Калве – Пертеса; гемофилии; синдром гипермобильности суставов (синдром Марфана, Элерса – Данло и др.); соскальзывающий эпифиз головки бедренной кости; врожденный вывих бедра; врожденное утолщение вертлужной впадины; эпифизарная дисплазия и другие дисплазии опорно-двигательного аппарата; нарушение механики суставов: неодинаковая длина ног, варусные/вальгусные деформации, сколиоз

антиконвульсантов, некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Хроническая скелетно-мышечная боль при ЛС имеет ряд особенностей, таких как незначительная выраженность (по визуально-аналоговой шкале менее 5–6 баллов), постоянный характер, обострения, связанные с изменениями гемодинамических параметров (колебания АД). Наличие когнитивных нарушений затрудняет оценку выраженности болевого синдрома, но при этом запускает каскад нейропсихиатрических симптомов (тревожность, депрессивное настроение).

Таким образом, каждое составляющее ЛС является одновременно и этиологическим фактором развития друг друга и отягощающим компонентом, требующим незамедлительной коррекции. Поэтому выбор фармакотерапии болевых синдромов у пациентов с ЛС требует тщательного подхода с учетом особенностей фармакодинамики гериатрических групп, фармакокинетики лекарственных веществ, оценки риска развития побочных эффектов.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Коморбидность в пожилом возрасте, т. е. наличие одновременно двух и более заболеваний, взаимно отягощающих друг друга, является, с одной стороны, предиктором хронической мышечно-скелетной боли, с другой стороны, ухудшает течение основного заболевания [4, 17, 18]. Фармакологические подходы в этих случаях, как правило, включают назначение большого количества препаратов, приводя к риску развития полипрагмазии и нежелательных эффектов. Например, 41% людей старше 65 лет принимают в среднем 4 рецептурных лекарства и примерно такой же процент – 5 или более лекарств в день [21–24].

Среди обезболивающих препаратов лидируют НПВП [23]. Однако их назначение зачастую связано с увеличением риска падений, когнитивными нарушениями, задержкой мочи, запорами, изменениями показателей гемодинамики [25]. Пандемия коронавирусной инфекции

внесла негативные элементы в появление других побочных эффектов лекарственной терапии: так, например, увеличилось количество пациентов с резистентной артериальной гипертензией и аллергическими реакциями [26]. Поэтому выбор обезболивающего препарата для пациентов с ЛС должен базироваться на основных постулатах: безопасности и эффективности. Эти принципы в реальной клинической практике широко используются врачами всех специальностей, но зачастую они оценивают только риск побочных эффектов, скорость и выраженность анальгетического эффекта. У пациентов старших возрастных групп в добавление к вышеперечисленным необходимо учитывать следующее: НПВП должен минимально влиять на системную гемодинамику, не провоцировать риск падений и ухудшения когнитивной дисфункции, не обладать выраженной кардио- и гепатотоксичностью, не вступать в конкурентный антагонизм с базовыми препаратами, не увеличивать риск тромбозов, не провоцировать изменения уровня глюкозы в крови [24, 25, 27]. Этим особенности фармакотерапии гериатрических пациентов не ограничиваются: так, необходимо оценить возраст-ассоциируемые особенности фармакокинетики и фармакодинамики самого лекарственного препарата [28]. В первую очередь необходимо помнить, что старение приводит к замедлению всех физиологических процессов, включая всасывание и выведение лекарственных средств [27–29]. В фармакологии хорошо известен термин «извращенная реакция», который характеризуется уменьшением числа специфических рецепторов при повышенной их чувствительности к лекарственному воздействию, причем последнее часто проявляется нехарактерными клиническими симптомами (запорами, падениями, делирием, нарушением работы ЖКТ и т. д.) [30]. В реальности пациенты этой возрастной категории часто отмечают неэффективность ранее назначаемого анальгетика или использование его в обычных дозах. Формируется порочный круг хронической боли. Дополнительно назначаются антидепрессанты, противосудорожные препараты, которые могут иметь собственные побочные эффекты в виде седации, падений, когнитивных

расстройств [31–33]. Комбинация с НПВП, имеющими свои риски, приводит зачастую к суммации нежелательных реакций, вплоть до летальных исходов [32, 34]. Таким образом, выбирая схему терапии боли у пациентов с ЛС, врачу следует помнить несколько правил:

1. Одновременно использовать минимальное количество препаратов.
2. Внимательно оценивать риск межлекарственных взаимодействий.
3. Избегать назначения НПВП с высокими кардиоваскулярными рисками.
4. Избегать одновременно назначения двух и более НПВП, даже в минимальных дозах (исключение минимальных доз ацетилсалициловой кислоты).
5. Избегать препаратов с потенцированием и/или усилением их токсического действия, прежде всего на желудочно-кишечный тракт, печень, почки и головной мозг (НПВП, преимущественно выводятся через почки).
6. Избегать назначение НПВП совместно с антикоагулянтами (кроме местных форм).
7. НПВП можно комбинировать с антидепрессантами (имеющими минимальное количество побочных эффектов и высокую эффективность в терапии хронической боли, например, дулоксетин).
8. НПВП можно комбинировать с витаминами групп В и миорелаксантами центрального механизма действия [34, 35].
9. Можно комбинировать с симптом-модифицирующими препаратами (SYSADOA) [36].
10. Проводить тщательный мониторинг АД.
11. Назначать НПВП короткими курсами, 7–14 дней.

Выбор НПВП у пожилых коморбидных пациентов всегда сложная задача, т. к. не бывает идеального препарата, но с учетом адекватной оценки эффективности и безопасности, индивидуальной переносимости эту задачу можно решить. У пожилых пациентов особенно остро стоит проблема развития нежелательных реакций (табл. 2).

● **Таблица 2.** Побочные эффекты применения НПВП у пожилых пациентов (адапт. по [37])

● **Table 2.** Side effects of NSAID use in elderly patients (adapted from [37])

Тип	Проявления
Желудочно-кишечная токсичность	• Диспепсия • Гастродуоденальные язвы • Желудочно-кишечные кровотечения и перфорации
Сердечно-сосудистые побочные эффекты	• Отек • Гипертония • Застойная сердечная недостаточность • Инфаркт миокарда • Инсульт и другие тромботические события
Нефротоксичность	• Нарушение электролитного баланса • Задержка натрия • Отеки • Снижение скорости клубочковой фильтрации • Нефротический синдром • Острый интерстициальный нефрит • Почечный папиллярный некроз • Хроническая болезнь почек

Метаанализ 31 рандомизированных клинических исследований, в которых суммарно участвовало 116 429 человек, при оценке кардиобезопасности ряда неселективных НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и селективных (целекоксиба, эторикоксиба, рофекоксиба) в сравнении с плацебо подтвердил наибольшую кардиобезопасность напроксена. Оценочные критерии – состоявшиеся события: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от кардиоваскулярных событий [38]. Ибупрофен в низких дозах считается более безопасным НПВП с точки зрения ЖКТ. Однако для противовоспалительного эффекта необходимы более высокие дозы ибупрофена (например, 2400 мг). Проведенное в 2022 г. наблюдательное исследование ФОРТЕ по оценке терапевтических исходов у 12 434 пациентов с острой неспецифической скелетно-мышечной болью показало, что при назначении препарата напроксен (Налгезин® форте) в дозе 550 мг 1–3 раза в сутки при высоком анальгезирующем действии практически не были зарегистрированы нежелательные реакции [39]. В клинических рекомендациях Российской ассоциации ревматологов по рациональному использованию НПВП напроксен оценен как наиболее безопасный при всех возможных рисках (со стороны ЖКТ, кардиоваскулярных), он не влияет на АД, не повышает риск тромбозов [40]. Напроксен входит в топ-3 самых назначаемых НПВП в мире [41, 42]. В США это препарат первой линии для лечения остеоартрита, в т. ч. подагрического, и скелетно-мышечной боли. В РФ у напроксена (Налгезин® форте, 550 мг) зарегистрированы показания для терапии ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, в т. ч. артритов разной этиологии, остеоартрита позвоночника с радикулярным синдромом, бурситов, тендовагинитов. Крайне важно еще одно показание: лечение болевого синдрома различной локализации (миалгии, посттравматической, послеоперационной, зубной и головной боли, мигрени). Такой широкий спектр дает возможность применять напроксен (Налгезин® форте) для разных нозологий с учетом клинических рекомендаций. Второй важный критерий – эффективность. Напроксен имеет более высокий терапевтический потенциал, он превышает в два раза эффект по сравнению с ацеклофенаком и мелоксикамом [43]. Таблетированная форма Налгезин® форте за счет натриевой соли в своем составе еще быстрее оказывает анальгетический эффект: он развивается уже через 15 мин и может продолжаться до 12–15 ч. Налгезин® форте 550 мг оказывает мощный противовоспалительный эффект, сравнимый с терапией глюкокортикоидами. Его противовоспалительное действие может длиться до 47 ч – препарат длительно сохраняется в синовиальной жидкости и воспаленных тканях, что крайне важно для пациентов с локомоторным синдромом из-за наличия у них остеоартритов различной этиологии [44, 45]. Следует отметить, что, поскольку у гериатрической категории людей снижен иммунный ответ, они более подвержены простудным заболеваниям с лихорадкой. Назначение Налгезин® форте (в показаниях есть лихорадочный синдром) также позволяет снизить фармакологическую нагрузку при лихорадке различного генеза.

● **Таблица 3.** Немедикаментозные и медикаментозные подходы к профилактике локомоторного синдрома у пожилых пациентов
 ● **Table 3.** Non-drug and drug-based approaches to the prevention of locomotive syndrome in elderly patients

Подход	Описание
Физические упражнения	Поднять ногу на 5–10 см, стоя 1 мин; по 3 повторения для каждой ноги в день. Приседания: одно приседание и возвращение в исходную позицию должно занимать по 5 с; 1–3 раза в день по 5–15 приседаний. Подъем на кончиках пальцев; 2–3 раза в день по 10–20 подъемов
Диета	С адекватным содержанием белков, Ca, омега 3. Контроль веса
Витамин Д	2000–4000 МЕ
Упражнения тай-чи или йога, средства для ходьбы, программы аутоотренинга, кардиотренинг, тренировки баланса	Регулярно
Профилактика полипрагмазии и оценка когнитивного статуса	Раз в 3–6 мес.

Доза напроксена 550 мг (Налгезин® форте) 1–2 раза в день показала высокую эффективность в снятии боли в нижней части спины [39, 46]. В клинической фармакологии, говоря о пожилых, обычно используют правило: назначать минимальные дозы при более длительном применении. Однако для напроксена в лечении боли в спине и остеоартрита доза 275 мг не всегда эффективна и для достижения терапевтического эффекта, согласно ряду исследований, должна назначаться три-четыре раза или по 2 таблетки два раза в день на протяжении 7–14 дней, что, с одной стороны, снижает комплаенс (забывают принять таблетку), с другой – увеличивает риск полипрагмазии (одновременно с базовыми препаратами). В инструкции препарата с дозировкой 275 мг указана максимальная суточная дозировка 825 мг и курс не более 5 дней. Другие схемы использования низкодозового напроксена сопряжены с риском административной ответственности врача за несоблюдение правил назначения препарата, особенно при появлении нежелательных эффектов.

Отдельным вопросом стоит назначение антидепрессантов у пациентов с ЛС. Критерием выбора является отсутствие или уменьшение развития синдромов падения, когнитивных нарушений, влияния на системную гемодинамику. С учетом современных тенденций наличие показания «хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы» является важным преимуществом. Всем этим критериям соответствует препарат дулоксетин (Дулоксента®) [47]. Препарат не вызывает падений, нарушения походки. Системный метаанализ 2022 г., в котором анализировались данные 5 исследований лечения хронической боли в спине с высоким уровнем доказательств I и II, суммарно включавших 832 пациента, получавших дулоксетин, 667 пациентов, получавших плацебо, 41 пациента с перекрестным анализом дулоксетина и плацебо, показал статистически значимое снижение боли и улучшение более чем одного симптома, связанного с болью в спине, при минимальных побочных эффектах при назначении 60 мг дулоксетина [48]. Следует отметить факт минимального количества нежелательных реакций (НР) и отсутствие кардиотоксичности. В амбулаторной практике для еще большего снижения риска НР следует ориентироваться на следующие моменты:

1. Использовать принцип титрования – начинать с дозы 30 мг, постепенно через 7–14 дней увеличивать дозу до терапевтически эффективной (60 мг), необходимости назначения 90 мг у пациентов с ЛС нет.

2. Не следует отменять препарат через 10–14 дней приема, даже при наличии выраженной положительной клинической динамики в виде регресса болевого синдрома, т. к. важно не только убрать симптомы, лежащие на поверхности, но и вылечить саму болезнь, иначе довольно высока вероятность рецидива.

3. Прием антидепрессантов чаще всего должен быть курсовым, до достижения полной ремиссии (оптимально 6 мес.). Назначается курс врачом в зависимости от состояния и положительной динамики при приеме. Возможны повторные курсы. Необходимо избегать резкого прекращения лечения. Для снижения риска развития синдрома отмены снижение дозы должно производиться постепенно в течение 1–2 нед.

При планировании терапии пациентов с ЛС не следует забывать о немедикаментозных стратегиях: двигательной активности, лечебной гимнастике, правильном питании, витаминотерапии и т. д. (табл. 3) [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения гериатрических пациентов с ЛС представляет собой сложную задачу, но знание базовых принципов позволяет избежать ошибок при выборе медикаментозной терапии и адекватно добавить другие немедикаментозные схемы. Всем пациентам старше 65 лет с хронической болью целесообразно проводить скрининг когнитивных нарушений, тревоги и депрессии [50]. Эти синдромы сами могут ухудшать состояние пациента и делать неэффективной терапию боли. Оценка употребляемых препаратов, особенно для купирования боли, должна проводиться с учетом межлекарственных взаимодействий, нежелательных реакций, при этом следует избегать их большого количества. Соблюдение простых правил поможет снизить выраженность симптомов, улучшить функционирование и качество жизни.



Поступила / Received 03.02.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2025
 Принята в печать / Accepted 27.02.2025

Список литературы / References

- Leopoldino AAO, Diz JBM, Martins VT, Henschke N, Pereira LSM, Dias RC et al. Prevalence of low back pain in older Brazilians: a systematic review with meta-analysis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(3):258–269. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.01.004>.
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(9):e508–e522. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
- Traeger AC, Underwood M, Ivers R, Buchbinder R. Low back pain in people aged 60 years and over. *BMJ.* 2022;376:e066928. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066928>.
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:736688. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.736688>.
- Путилина МВ. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(5):90–95. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/5/031997-72982011518>.
- Putilina MV. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(5):90–95. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/5/031997-72982011518>.
- Tesarz J, Eich W, Baumeister D, Kohlmann T, D'Agostino R, Schuster AK. Widespread pain is a risk factor for cardiovascular mortality: results from the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2019;40(20):1609–1617. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz111>.
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(25):2350–2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>.
- Lo K, Au M, Ni J, Wen C. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Orthop Translat.* 2021;32:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.05.003>.
- Ching K, Houard X, Berenbaum F, Wen C. Hypertension meets osteoarthritis – revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):533–549. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00650-x>.
- Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl. 1):4–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>.
- Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО, Мороз ВИ, Мешков АД, Маневич ТМ и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1482–1490. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201268>.
- Naumov AV, Vorobyeva NM, Khovassova NO, Moroz VI, Meshkov AD, Manevich TM et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Tерапевтический Архив.* 2021;93(12):1482–1490. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201268>.
- Chaplin WJ, McWilliams DF, Millar BS, Gladman JRF, Walsh DA. The bidirectional relationship between chronic joint pain and frailty: data from the Investigating Musculoskeletal Health and Wellbeing cohort. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):273. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03949-4>.
- Путилина МВ, Теплова НВ, Лила АМ, Загородний НВ. Локомоторный синдром: от парадигм доклинической реальности. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):613–621. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200798>.
- Putilina MV, Teplova NV, Lila AM, Zagorodny NV. Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality. *Tерапевтический Архив.* 2021;93(5):613–621. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200798>.
- Ikemoto T, Arai YC. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging.* 2018;13:819–827. <https://doi.org/10.2147/CIA.S148683>.
- Wallwork SB, Braithwaite FA, O'Keeffe M, Travers MJ, Summers SJ, Lange B et al. The clinical course of acute, subacute and persistent low back pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2024;196(2):E29–E46. <https://doi.org/10.1503/cmaj.230542>.
- Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(5):33–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
- Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program "GLOBUS" (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(5):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456>.
- Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinstra S et al. Risk of Comorbidities Following Physician-Diagnosed Knee or Hip Osteoarthritis: A Register-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res.* 2022;74(10):1689–1695. <https://doi.org/10.1002/acr.24717>.
- Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, Naredo E, Largo R, Ringster JY. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):45. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02714-w>.
- Путилина МВ, Теплова НВ, Герасимова ОС. Концепция синдромной диагностики остеоартроза и боли в спине как причины неэффективности терапии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(3):407–414. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.104>.
- Putilina MV, Teplova NV, Gerasimova OS. The concept of syndromic diagnosis of osteoarthritis and back pain as a cause of therapy failure. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021;14(3):407–414. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.104>.
- Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, Lira L, Marques D, Veríssimo M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112958. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958>.
- Ozleyen A, Yilmaz YB, Donmez S, Atalay HN, Antika G, Tumer TB. Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(5):2095–2113. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04187-8>.
- Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;93:284–290. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.04.006>.
- Сыраева ГИ, Колбин АС, Мишинова СА, Калыпин АА. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. *Качественная клиническая практика.* 2022;3(3):19–30. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>.
- Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA. Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2022;3(3):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>.
- Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Путилина МВ, Мутвина ЗЮ, Куршина ОВ, Халилова ДМ, Саверская ЕН, Степанова СБ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
- Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, Khalilova DM, Saverskaya EN, Stepanova SB et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
- Yamada K, Kubota Y, Tabuchi T. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep.* 2019;9(1):10690. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47005-x>.
- Лила АМ, Ткачева ОН, Яхно НН, Наумов АВ, Алексеева ЛИ, Котовская ЮВ и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). *Современная ревматология.* 2021;15(3):111–116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-111-116>.
- Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, Naumov AV, Alekseeva LI, Kotovskaya YV et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with

- osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(3):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-111-116>.
29. Zhang Y, Wang Y, Zhao C, Cai W, Wang Z, Zhao W. Effects of blood pressure and antihypertensive drugs on osteoarthritis: a mendelian randomized study. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(11):2437–2444. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02530-8>.
 30. Atkinson RJ. Gait analysis can help with low back pain in people aged 60 years and over. *BMJ*. 2022;377:o1059. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1059>.
 31. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Рунихина НК, Чухарева НА, Бевз АЮ. Особенности фармакотерапии больных пожилого возраста. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>. Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Bevs AYU. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>.
 32. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;4(7):7–14. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>. Putilina MV, Teplova NV. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Lechebnoe Delo*. 2019;4(7):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>.
 33. Lee Y, Kim J, Chon D, Lee KE, Kim JH, Myeong S, Kim S. The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas*. 2018;107:50–55. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.006>.
 34. Ramanathan S, Hibbert P, Wiles L, Maher CG, Runciman W. What is the association between the presence of comorbidities and the appropriateness of care for low back pain? A population-based medical record review study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):391. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2316-z>.
 35. Путилина МВ. Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов. *Терапевтический архив*. 2024;96(2):176–180. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202583>. Putilina MV. Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(2):176–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202583>.
 36. Левин ОС, Мосейкин ИА, Казакова ТВ, Гришин ДВ, Путилина МВ, Садовый ИВ и др. Эффективность алфлутона при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека*. 2008;6(2):52–59. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/edition/114635>. Levin OS, Moseykin IA, Kazakova TV, Grishin DV, Putilina MV, Sadovy IV et al. Efficiency of alflutop in vertebrogenic cervicobrachialgia. *Farimateka*. 2008;6(2):52–59. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/edition/1146>.
 37. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
 38. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
 39. Парфенов ВА. Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):88–95. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-88-95>. Parfenov VA. Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE (FORTE) observational study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-88-95>.
 40. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
 41. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>.
 42. Brutzkus JC, Shahrokhi M, Varacallo MA. Naproxen. 2023 Aug 4. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525965>.
 43. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1021–1028. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1439694>.
 44. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(4):268–293. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732040-00002>.
 45. Janssens HJ, Janssens M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1854–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60799-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60799-0).
 46. Левин ОС, Скоромец АА, Табеева ГР, Доронина ОБ, Широков ВА, Тринитатский ЮВ и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбагии: результаты открытого многоцентрового исследования (NEST). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):27–31. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905127>. Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR, Doronina OB, Shirokov VA, Trinitatsky YuV et al. The efficacy and safety of naproxen in the treatment of nonspecific lumbalgia: the results of an open multi-center study (NEST). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):27–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905127>.
 47. Путилина МВ, Теплова НВ, Червякова ГА, Ерёмкина ЮН. Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2020;(33):5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>. Putilina MV, Teplova NV, Chervyakova GA, Eryomina YuN. Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice. *Medical Alphabet*. 2020;(33):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>.
 48. Hirase T, Hirase J, Ling J, Kuo PH, Hernandez GA, Giwa K, Marco R. Duloxetine for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*. 2021;13(5):e15169. <https://doi.org/10.7759/cureus.15169>.
 49. Sakai Y, Morita Y, Kawai K, Fukuhara J, Ito T, Yamazaki K et al. Targeted vibratory therapy as a treatment for proprioceptive dysfunction: Clinical trial in older patients with chronic low back pain. *PLoS ONE*. 2024;19(7):e0306898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306898>.
 50. Путилина МВ. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *РМЖ*. 2011;(9):569–573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/. Putilina MV. Modern ideas about the therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2011;(9):569–573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Yu. B. Belousov Department of Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Клинико-радиологические характеристики центрального болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

Е.В. Ермилова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>, Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

О.Н. Воскресенская, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Ш.Р. Набиев, <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>, nabievmd@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Введение. В структуре симптомов демиелинизирующих заболеваний боль занимает одну из главенствующих позиций. Выявление возможной взаимосвязи между размерами, локализацией очагов демиелинизации и возникновением центрального невропатического болевого синдрома представляет научный и клинический интерес.

Цель. Изучить клинико-радиологические характеристики центрального невропатического болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга.

Материалы и методы. Обследованы 52 пациента с поражением спинного мозга при рассеянном склерозе и заболеваниях спектра нейрооптикомиелита. Все пациенты были разделены на две группы: с болевым синдромом ($n = 25$, из них 12 пациентов с рассеянным склерозом и 13 – с заболеваниями спектра нейрооптикомиелита) и без болевого синдрома ($n = 27$, из них 16 больных с рассеянным склерозом, 11 – с заболеваниями спектра нейрооптикомиелита). Пациенты проходили стандартное интервьюирование, оценку интенсивности боли проводили по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, заполняли опросники DN4 (шкала оценки наличия невропатического болевого синдрома). Проводилась оценка степени инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (EDSS). Для топической диагностики очагов поражения проводился анализ МРТ ЦНС сроком до 1 года, мощностью томографа не менее 1,5 Тс.

Результаты. Интенсивность болевого синдрома у пациентов с заболеваниями спектра нейрооптикомиелита была выше, чем у пациентов с рассеянным склерозом ($p = 0,011$). Болевой синдром статистически чаще возникал при дорсолатеральном расположении очагов демиелинизации ($p = 0,019$) и не зависел от их размеров.

Выводы. Механизмы формирования болевого синдрома при заболеваниях спектра нейрооптикомиелита и рассеянном склерозе с поражением спинного мозга не могут быть объяснены только характеристиками самих очагов и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, заболевания спектра нейрооптикомиелита, магнитно-резонансная томография, центральный невропатический болевой синдром

Для цитирования: Ермилова ЕВ, Воскресенская ОН, Набиев ШР. Клинико-радиологические характеристики центрального болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга. *Медицинский совет.* 2025;19(3):90–95. <https://doi.org/10.21518/ms2025-023>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and radiological characteristics of central pain in demyelinating diseases with spinal cord lesions

Elizaveta V. Ermilova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>, Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

Olga N. Voskresenskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Shikhmirza R. Nabiev, <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>, nabievmd@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Pain is a prominent feature of demyelinating diseases. The identification of potential associations between the size and localisation of demyelinating lesions in spinal cord and the development of central neuropathic pain has scientific and clinical significance.

Aim. To investigate the clinical and radiological characteristics of central neuropathic pain in demyelinating diseases affecting the spinal cord.

Materials and methods. A total of 52 patients with spinal cord involvement in multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) were examined. Participants were divided into two groups: with pain ($n = 25$, including 12 patients with MS and 13 with NMOSD) and without pain ($n = 27$, including 16 patients with MS and 11 with NMOSD). Standardized interviews were conducted, pain intensity was assessed using a 10-point Visual Analog Scale (VAS), and participants completed

the DN4 questionnaire. The degree of disability was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). For lesion localization, CNS MRI data were analyzed (MRI scanners with a field strength of ≥ 1.5 T, with imaging conducted within one year). Statistical analyses were performed using SPSS Statistics.

Results. Pain intensity was higher in patients with NMOSD compared to MS ($p = 0.011$). Pain was more frequent with dorsolateral localization of demyelinating lesions ($p = 0.019$) and was not associated with lesion size.

Conclusion. The mechanisms underlying pain syndrome in NMOSD and MS with spinal cord involvement cannot be fully explained by lesion characteristics alone and require further investigation.

Keywords: demyelinating diseases, multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, magnetic resonance imaging, central neuropathic pain

For citation: Ermilova EV, Voskresenskaya ON, Nabiev ShR. Clinical and radiological characteristics of central pain in demyelinating diseases with spinal cord lesions. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(3):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-023>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение спинного мозга при демиелинизирующих заболеваниях (ДЗ) может рассматриваться в рамках таких нозологий, как рассеянный склероз (РС), заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) (AQP-4-позитивный и негативный варианты) и заболевания с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) [1]. Несмотря на большой перечень возможных этиологических причин, клинические признаки поражения спинного мозга типичны и включают в себя симметричную или асимметричную мышечную слабость в конечностях, различные чувствительные феномены, нарушение функции тазовых органов, эректильную дисфункцию [2]. Известно, что в структуре симптомов ДЗ боль встречается достаточно часто. Болевым синдромом (БС) страдают от 29 до 86% больных РС [3]. Невропатический БС чаще встречается у пациентов с ЗСНОМ и является более рефрактерным к проводимой противоболевой терапии по сравнению с РС [4, 5]. Общепринятым методом визуализации при подозрении на ДЗ является магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС с контрастным усилением. Оптимальным считается оценка сагиттальных и аксиальных срезов в режиме T2-взвешенных и T1-постконтрастных взвешенных изображений, использование «инверсии-восстановления» спинного эха с подавлением жира (STIR) и спектрально-селективным затуханием (SPAIR) [6]. Аксиальные срезы характеризуют локализацию демиелинизирующего очага, его отношение к серому и белому веществу спинного мозга; сагиттальные срезы дают представления о протяженности миелита [7]. L. Cacciaguerra et al. дают основные различия МР-картины поражения спинного мозга в зависимости от этиологического фактора [8]. Разработаны диагностические радиологические критерии при РС и ЗСНОМ [9, 10]. Особый интерес представляет выявление возможной взаимосвязи размеров, локализации очагов демиелинизации с возникновением центрального невропатического болевого синдрома (ЦНБС). Определение радиологических предикторов БС при ДЗ может иметь прогностическое значение для определения тактики ведения пациентов.

Цель исследования – изучить клинические и радиологические характеристики поражения спинного мозга у пациентов при ДЗ с сопутствующим ЦНБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с 2020 по 2022 г. обследованы 52 пациента. *Критерии включения в исследование:* возраст от 18 до 65 лет, диагноз «РС» или «ЗСНОМ» (в соответствии с критериями MacDonald от 2017 г. и ЗСНОМ от 2015 г.), наличие спинальных очагов демиелинизации. *Критерии исключения из исследования:* возраст младше 18 и старше 65 лет, другие заболевания с поражением спинного мозга. Исследование проведено методом поперечных срезов (cross-sectional). Все участники исследования были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с БС ($n = 25$, из них 12 пациентов с РС и 13 – с ЗСНОМ) и 2-я группа – пациенты без БС ($n = 27$, из них 16 больных с РС и 11 – с ЗСНОМ). Демографические характеристики участников исследования представлены в *табл. 1*. Пациенты проходили стандартное интервьюирование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку интенсивности боли по 10-балльной ВАШ, а также заполняли опросники DN4 (шкала оценки наличия невропатического БС). Проводилась оценка степени инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (EDSS). ЦНБС диагностировали на основании клинических характеристик, данных опросника DN4, а также отсутствия конкурирующих причин боли. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №16-21 от 16.09.2021).

● **Таблица 1.** Клинический профиль обследованных пациентов

● **Table 1.** Clinical profile of the examined patients

Признак	Пациенты с болевым синдромом ($n = 25$)	Пациенты без болевого синдрома ($n = 27$)	p
Пол (м : ж)	7 : 18	16 : 11	
Возраст, лет (Q1–Q3)	32,5 (25–37)	30,5 (24–34)	0,86
Возраст дебюта, лет (Q1–Q3)	25,5 (21–31,5)	26,5 (23–32)	0,93
EDSS, балл (Q1–Q3)	2,0 (1,5–3,5)	1,5 (1,0–2,5)	0,95
Локализация очагов:			
• шейный уровень	13	12	0,878
• грудной уровень	6	9	0,678
• несколько локализаций (шейный + грудной уровень)	6	6	0,988

Пациенты перед заполнением протокола подписывали информированное согласие на участие в исследовании. С целью оценки топической диагностики очагов поражения проводился анализ МТ ЦНС сроком до 1 года, мощностью томографа не менее 1,5 Тс. Оценивались Т2-взвешенные изображения сагиттальных и аксиальных срезов, а также постконтрастные Т1-изображения. Статистические расчеты производились в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, для параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерий Манна – Уитни – для показателей, не соответствующих нормальному распределению, для непараметрических данных – критерий χ^2 для произвольных таблиц. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические характеристики пациентов представлены в *табл. 1*. Как видно из представленной *табл. 1*, группы сопоставимы по полу, возрасту дебюта, тяжести течения заболевания и топической локализации очагов демиелинизации.

При анализе клинических характеристик боли выявлено 2 вида БС: невропатический болевой синдром (НБС) и болезненные тонические мышечные спазмы (БТМС) (*табл. 2*). Наиболее часто боли локализовались в грудном отделе позвоночника, мышцах бедер, икроножных мышцах, реже – в мышцах верхнего плечевого пояса. При статистическом анализе оценки по ВАШ БС при ЗСНОМ отличался большей интенсивностью, чем при РС. Из 13 пациентов с ЗСНОМ и БС антитела к AQP4 были выявлены у 5 пациентов.

Для более наглядной демонстрации расположения очагов демиелинизации на аксиальных срезах была адаптирована иллюстрация (*рис. 1*) с разделением поперечного среза на 6 зон.

При анализе локализации очагов поражения на аксиальном срезе было выявлено, что статистически чаще пациенты с БС имели поражение дорсолатеральных отделов спинного мозга с вовлечением боковых столбов, где расположены спиноталамические проводящие пути (*табл. 3*). Статистически значимых различий при сравнении других локализаций, в т. ч. и при тотальном поражении спинного мозга, выявлено не было. Т2-взвешенные изображения очагов демиелинизации у пациентов с РС и ЗСНОМ представлены на *рис. 2, 3*. При соотношении вида БС и топического расположения очагов демиелинизации была выявлена следующая закономерность: из 14 пациентов с поражением дорсолатеральных отделов спинного мозга у 8 были выявлены клинические признаки НБС, у 6 пациентов диагностировано сочетание невропатической боли и БТМС. Следует отметить, что очаг демиелинизации затрагивал как белое, так и серое вещество спинного мозга. Примерное соотношение поражения серого и белого вещества у пациентов с НБС изображено на *рис. 4–7*.

Размеры очагов демиелинизации как у пациентов с РС, так и у пациентов с ЗСНОМ не влияли на развитие БС (*табл. 4, 5*).

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика болевого синдрома у обследованных пациентов

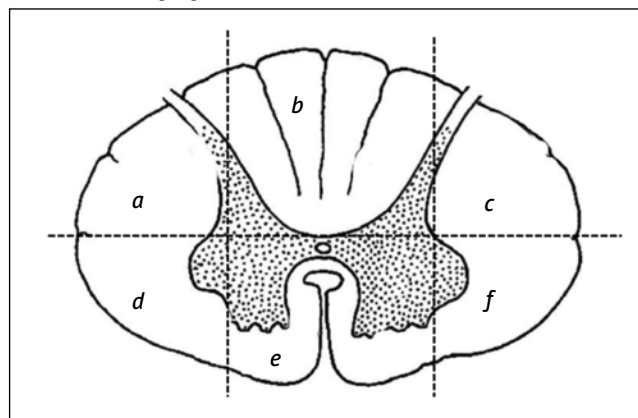
● **Table 2.** Clinical characteristics of pain syndrome in the examined patients

Характеристика	Пациенты с рассеянным склерозом (n = 12)	Пациенты с ЗСНОМ (n = 13)	p
Продолжительность, дни	39,8 ± 3,4	48,77 ± 4,2	0,095
Оценка по 10-балльной визуально-аналоговой шкале	5,42 ± 1,8	7,23 ± 1,4	0,011*
Вид болевого синдрома:			
• невропатический болевой синдром	7	10	0,934
• болезненные тонические мышечные спазмы	5	3	

Примечание: *p < 0,05 считается статистически достоверным.

● **Рисунок 1.** Схематическое разделение аксиального среза спинного мозга на условные зоны для анализа: а, d) дорсолатеральная правая; б) дорсальная срединная; с, f) дорсолатеральная левая; е) антеральная срединная (адаптировано из [11])

● **Figure 1.** Schematic imaging of the axial section of the spinal cord into conditional zones for analysis: a, d) dorso-lateralright; b) dorsomedian; c, f) dorso-lateralleft; e) anteromedian (adapted from [11])



● **Таблица 3.** Локализация очагов поражения на шейном и грудном уровнях на аксиальных срезах

● **Table 3.** Localization of lesions at the cervical and thoracic levels on axial sections

Локализация поражения	Пациенты с болевым синдромом (n = 25)	Пациенты без болевого синдрома (n = 27)	p
Дорсолатеральная правая зона СМ	14	6	0,019*
Дорсальная срединная зона СМ	4	8	0,737
Антеральная срединная зона СМ	0	0	
Дорсолатеральная левая зона СМ	2	5	0,857
Тотальное поражение СМ	5	8	0,638

Примечание: *p < 0,05 статистически достоверно.

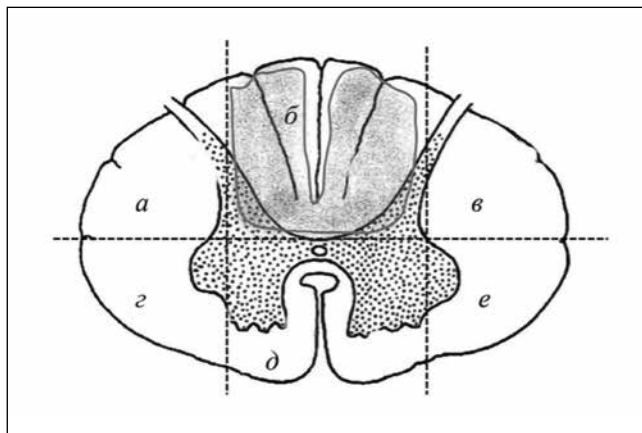
● **Рисунок 2.** Сагиттальный (А) и аксиальный (В) срез Т2-взвешенных изображений очага демиелинизации в центральных, дорсолатеральных отделах спинного мозга у пациента с рассеянным склерозом

● **Figure 2.** Sagittal (A) and axial (B) section of T2 images of the focus of demyelination in the central, dorsolateral parts of the spinal cord in patient with MS



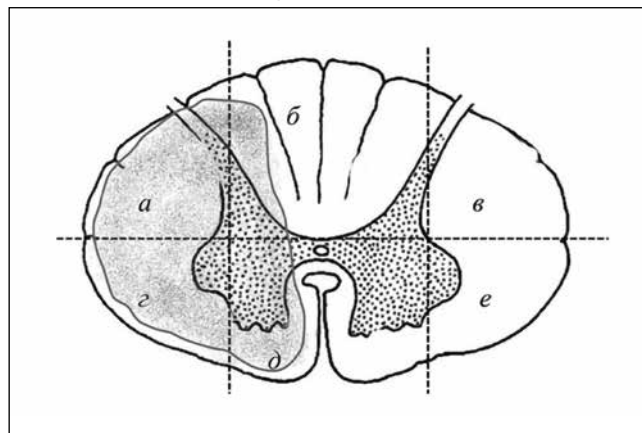
● **Рисунок 4.** Поражение дорсальных задних отделов спинного мозга

● **Figure 4.** Lesion to the dorsal posterior parts of the spinal cord



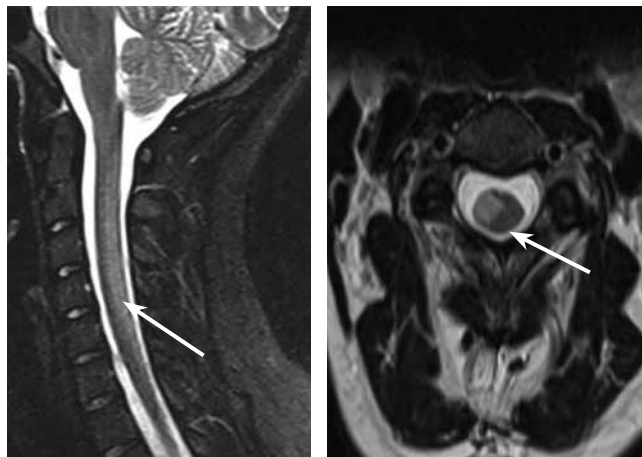
● **Рисунок 6.** Поражение дорсолатеральных отделов спинного мозга с умеренным вовлечением серого вещества

● **Figure 6.** Lesion to the dorso-lateral parts of the spinal cord with mild involvement of gray matter



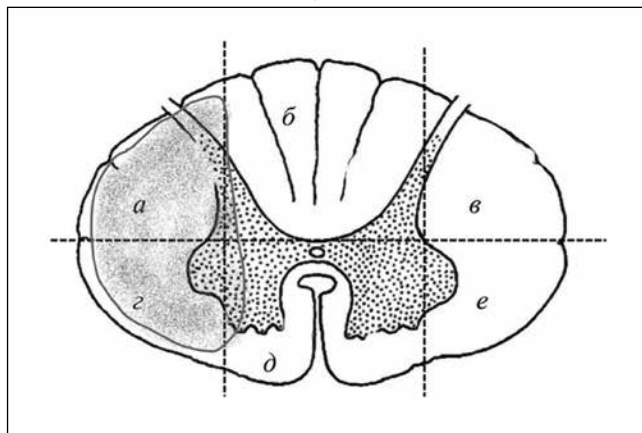
● **Рисунок 3.** Сагиттальный и аксиальный срез Т2-взвешенных изображений очага демиелинизации в дорсолатеральных отделах спинного мозга у пациента с ЗСНОМ и центральным невропатическим болевым синдромом

● **Figure 3.** Sagittal and axial section of T2 images of the focus of demyelination in the dorsolateral spinal cord in patient with NMOSD and central neuropathic pain syndrome



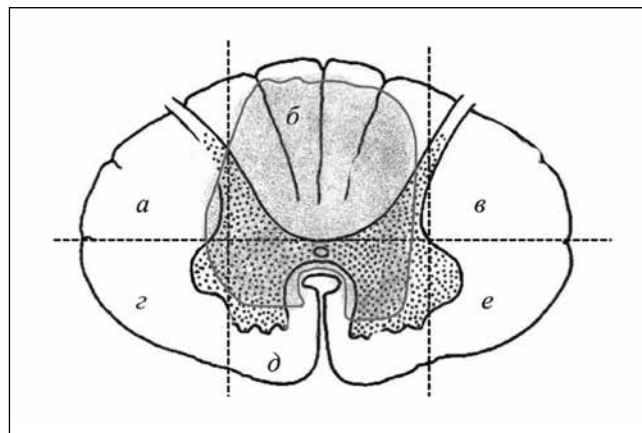
● **Рисунок 5.** Поражение дорсолатеральных отделов спинного мозга с минимальным вовлечением серого вещества

● **Figure 5.** Lesion to the dorso-lateral parts of the spinal cord with minimal involvement of gray matter



● **Рисунок 7.** Поражение дорсальных задних отделов с переходом на центральный отдел спинного мозга

● **Figure 7.** Lesion to the dorsal posterior parts with transition to the central spinal cord



● **Таблица 4.** Сравнение размеров очагов у обследованных пациентов с ЗСОНМ

● **Table 4.** Comparison of the size of foci in examined patients with NMOSD

Признак	Пациенты с болевым синдромом (n = 13)	Пациенты без болевого синдрома (n = 11)	p
Протяженность очага в сагиттальных срезах*, мм	58,4 ± 3,4	42,5 ± 2,8	0,426
Ширина в аксиальных срезах*, мм	3,3 ± 1,8	2,4 ± 0,8	0,313

Примечание: *в статистических расчетах используется среднее арифметическое указанных величин.

● **Таблица 5.** Сравнение размеров очагов у обследованных пациентов с РС

● **Table 5.** Comparison of the size of foci in examined patients with MS

Признак	Пациенты с болевым синдромом (n = 12)	Пациенты без болевого синдрома (n = 16)	p
Протяженность очага в сагиттальных срезах, мм	31,5 ± 4,7	28,7 ± 2,9	0,423
Ширина в аксиальных срезах, мм	3,1 ± 1,4	3,8 ± 0,8	0,766

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследований, позволяющих объяснить топическим расположением очагов демиелинизации в спинном мозге возникновение ЦБС, в современной науке существует немного. Данные о возможных особенностях расположения очагов в спинном мозге у пациентов с ЦНБС приводят D.T. Okuda et al. Из-за особенностей экспрессии антител к аквапорины-4 (AQP-4) очаги демиелинизации располагаются в сером веществе спинного мозга, ближе к центральному каналу, затрагивая в т. ч. и боковые рога [12]. N.B. Finnerup et al. в своей работе указывают, что расположение очагов в дорсолатеральных отделах спинного мозга наиболее часто ассоциировано с возникновением ЦНБС на ипсилатеральной стороне [13]. Поражение спинального тракта (СТТ) неоспоримо играет важную

роль в возникновении ЦНБ [14], как показывает и настоящее исследование: большинство пациентов с сопутствующим БС имели очаги демиелинизации, затрагивающие данную анатомическую область. Вовлечение СТТ является важным, но необязательным условием возникновения боли, т. к. ряд пациентов без боли имели схожий уровень поражения и размеры очагов на сагиттальных и аксиальных срезах МРТ [15, 16]. В нашем исследовании 19 пациентов имели поражение СТТ и не испытывали болевых ощущений. M. Rivel et al. сделали вывод, что особую роль в возникновении ЦНБ играет объем поражения серого вещества спинного мозга, однако в настоящее время достоверные механизмы включения серого вещества в процесс возникновения невропатической боли неизвестны. В качестве гипотезы выдвигается гипервозбудимость и гиперактивность нейронов указанной анатомической области [17]. Согласно проведенному нами исследованию, очаги демиелинизации у пациентов с болью также в значительной степени затрагивали серое вещество спинного мозга. Немаловажным фактором риска, согласно исследованию N.B. Finnerup et al., является величина очага демиелинизации – БС возникал статистически чаще у пациентов с большей протяженностью поражения спинного мозга [18]. В нашем исследовании эти данные не были подтверждены, но у пациентов с ЗСОНМ, соответственно, с большей протяженностью очага на сагиттальных срезах интенсивность и продолжительность БС была более значительной. Однако ряд более поздних клинических исследований прямую зависимость возникновения БС и величины очага не продемонстрировал [19].

ВЫВОДЫ

Поражение СТТ и большая протяженность поражения спинного мозга на сагиттальных срезах играют серьезную, но не ключевую роль в возникновении БС. Большинство исследований показывает заинтересованность серого вещества спинного мозга, однако механизмы его участия до сих пор не ясны. Причинами возникновения БС могут быть процессы нейровоспаления, что требует более детального изучения.



Поступила / Received 11.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2025

Принята в печать / Accepted 04.02.2025

Список литературы / References

- Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giehlhuber K et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023;270(7):3341–3368. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11634-0>.
- Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:327–351. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00019-0>.
- Finnerup NB, Gyldensted C, Nielsen E, Kristensen AD, Bach FW, Jensen TS. MRI in chronic spinal cord injury patients with and without central pain. *Neurology.* 2003;61(11):1569–1575. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000096016.29134.4a>.
- Ермилова ЕВ, Воскресенская ОН, Оспельникова ТП, Шитова АД. Клинические особенности болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга. *Доктор.Ру.* 2022;21(4):19–23. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-19-23>.
- Ermilova EV, Voskresenskaya ON, Ospelnikova TP, Shitova AD. Clinical Features of Pain Syndrome in Demyelinating Diseases with Spinal Cord Injury. *Doctor.Ru.* 2022;21(4):19–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-19-23>.
- Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain.* 2008;131(9):2387–2400. <https://doi.org/10.1093/brain/awn169>.
- Breckwoldt MO, Grädl J, Hähnel S, Hielscher T, Wildemann B, Diem R et al. Increasing the sensitivity of MRI for the detection of multiple sclerosis lesions by long axial coverage of the spinal cord: a prospective study in 119 patients. *J Neurol.* 2017;264(2):341–349. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8353-3>.
- Galler S, Stellmann JP, Young KL, Kutzner D, Heesen C, Fiehler J, Siemonsen S. Improved Lesion Detection by Using Axial T2-Weighted MRI with Full Spinal Cord Coverage in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(5):963–969. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4638>.

8. Cacciaguerra L, Sechi E, Rocca MA, Filippi M, Pittock SJ, Flanagan EP. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: A review. *Front Neurol*. 2022;13:993645. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.993645>.
9. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2-2):32–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162232-40>.
Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2-2):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162232-40>.
10. Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН, Гончарова ЗА, Сиверцева СА, Спирин НН и др. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;(15):71–75. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-15-71-75>.
Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, Goncharova ZA, Sivertseva SA, Spirin NN et al. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;(15):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-15-71-75>.
11. Breckwoldt MO, Gradl J, Hähnel S, Hielscher T, Wildemann B, Diem R et al. Increasing the sensitivity of MRI for the detection of multiple sclerosis lesions by long axial coverage of the spinal cord: a prospective study in 119 patients. *J Neurol*. 2017;264(2):341–349. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8353-3>.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
13. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain-mechanisms and treatment. *Eur J Neurol*. 2004;11(2):73–82. <https://doi.org/10.1046/j.1351-5101.2003.00725.x>.
14. Li X, Xu H, Zheng Z, Ouyang H, Chen G, Lou Z et al. The risk factors of neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective case-cohort study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):304. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02841-9>.
15. Okuda DT, Melmed K, Matsuwaki T, Blomqvist A, Craig ADB. Central neuropathic pain in MS is due to distinct thoracic spinal cord lesions. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):554–561. <https://doi.org/10.1002/acn3.85>.
16. Endo T, Spenger C, Hao J, Tominaga T, Wiesenfeld-Hallin Z, Olson L, Xu XJ. Functional MRI of the brain detects neuropathic pain in experimental spinal cord injury. *Pain*. 2008;138(2):292–300. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.12.017>.
17. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis Is Associated with Impaired Innocuous Thermal Pathways and Neuronal Hyperexcitability. *Pain Med*. 2021;22(10):2311–2323. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab103>.
18. Finnerup NB, Sørensen L, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Jensen TS. Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain. *Exp Neurol*. 2007;207(1):139–149. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.001>.
19. Li J, Tian C, Yuan S, Yin Z, Wei L, Chen F et al. Neuropathic pain following spinal cord hemisection induced by the reorganization in primary somatosensory cortex and regulated by neuronal activity of lateral parabrachial nucleus. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(11):3269–3289. <https://doi.org/10.1111/cns.14258>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Ермилова, О.Н. Воскресенская**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Ермилова, О.Н. Воскресенская, Ш.Р. Набиев**

Написание текста – **Е.В. Ермилова**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Ермилова**

Обзор литературы – **Е.В. Ермилова**

Анализ материала – **Е.В. Ермилова, О.Н. Воскресенская, Ш.Р. Набиев**

Статистическая обработка – **Е.В. Ермилова**

Редактирование – **О.Н. Воскресенская, Ш.Р. Набиев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Ермилова, О.Н. Воскресенская, Ш.Р. Набиев**

Contribution of the authors:

The concept of the article – **Elizaveta V. Ermilova, O.N. Voskresenskaya;**

The concept and design of the study – **Elizaveta V. Ermilova, Olga N. Voskresenskaya, Shikhmirza R. Nabiev**

Text development – **Elizaveta V. Ermilova**

Collection and processing of the material – **Elizaveta V. Ermilova**

Literature review – **Elizaveta V. Ermilova**

Analysis of the material – **Elizaveta V. Ermilova, Olga N. Voskresenskaya, Shikhmirza R. Nabiev**

Statistical processing – **Elizaveta V. Ermilova**

Editing – **Olga N. Voskresenskaya, Shikhmirza R. Nabiev**

Approval of the final version of the article – **Elizaveta V. Ermilova, Olga N. Voskresenskaya, Shikhmirza R. Nabiev**

Информация об авторах:

Ермилова Елизавета Викторовна, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

Воскресенская Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; SPIN-код: 1248-8985; vos-olga@yandex.ru

Набиев Шихмирза Рагипович, заведующий первым неврологическим отделением Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; nabievmd@gmail.com

Information about the authors:

Elizaveta V. Ermilova, Candidate of the Degree of Cand. Sci. (Med.), Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

Olga N. Voskresenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; vos-olga@yandex.ru

Shikhmirza R. Nabiev, Head of the First Neurological Department of the Kozhevnikov Nervous Diseases Clinic of the University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; nabievmd@gmail.com

Сложности дифференциальной диагностики фибромиалгии

Ю.В. Каракулова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>, pgmu-kafnerv@mail.ru

Е.С. Шишкина^{2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>, lena-stem@mail.ru

Л.А. Троегубова³, v.troegubov@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Кировский государственный медицинский университет; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

³ ООО «Медицинский ревматологический центр»; 610020, Россия, Киров, ул. Преображенская, д. 13

Резюме

Хроническая распространенная боль является ведущим признаком фибромиалгии (ФМ). Однако она характерна не только для ФМ; другие заболевания могут также проявляться хроническим болевым синдромом. Это требует проведения дифференциальной диагностики. Последняя представляет собой непростую задачу, поскольку, с одной стороны, необходимо знать клиническую картину ФМ, современные диагностические критерии и уметь пользоваться ими на практике. Согласно опросу среди врачей на знание критериев диагноза ФМ, только 10% специалистов смогли воспроизвести критерии диагностики. С другой стороны, врач должен помнить перечень тех состояний, которые маскируют ФМ. Заболевания, которые могут сопутствовать или имитировать ФМ, включают в себя ревматологическую, неврологическую, скелетно-мышечную, эндокринную, гастроинтестинальную, инфекционную патологию, а также могут быть связаны с приемом лекарств. Сопутствующая психиатрическая патология ухудшает течение ФМ. Затрудняет диагностический поиск отсутствие на сегодняшний день четко определенного биомаркера ФМ. В статье представлены современные критерии ФМ Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2011 и 2016 гг., показавшие большую диагностическую валидность по сравнению с критериями AAPT 2019 г. Согласно современной концепции, ФМ является диагнозом исключения, но это не исключает наличия нескольких нозологий одновременно. Также раскрыты основные диагностические моменты дифференциального поиска. Знание принципов дифференциальной диагностики способствует своевременной постановке правильного диагноза и повышает шанс успешного лечения пациентов с хроническим болевым синдромом. Цель работы – провести обзор литературы о критериях диагностики и заболеваниях, которые могут имитировать ФМ, и выделить признаки, которые могут отличать эти заболевания от ФМ.

Ключевые слова: фибромиалгия, хроническая распространенная боль, критерии диагностики, дифференциальная диагностика, центральная сенситизация

Для цитирования: Каракулова ЮВ, Шишкина ЕС, Троегубова ЛА. Сложности дифференциальной диагностики фибромиалгии. *Медицинский совет*. 2025;19(3):96–102. <https://doi.org/10.21518/ms2025-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties of differential diagnosis of fibromyalgia

Yulia V. Karakulova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>, pgmu-kafnerv@mail.ru

Elena S. Shishkina^{2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>, lena-stem@mail.ru

Larisa A. Troegubova³, v.troegubov@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Kirov State Medical University; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia

³ Medical Rheumatology Center LLC; 13, Preobrazhenskaya St., Kirov, 610020, Russia

Abstract

Chronic widespread pain is the leading symptom of fibromyalgia (FM). However, it is not unique to FM; other diseases may also manifest as chronic pain syndrome. This requires differential diagnostics. The latter is a difficult task, since, on the one hand, it is necessary to know the clinical picture of FM, modern diagnostic criteria and be able to use them in practice. According to a survey among doctors on knowledge of the diagnostic criteria of FM, only 10% of specialists were able to reproduce the diagnostic criteria. On the other hand, the doctor must remember the list of conditions that mask FM. Diseases that may accompany or imitate FM include rheumatological, neurological, musculoskeletal, endocrine, gastrointestinal, infectious pathology, and may also be associated with medication. Concomitant psychiatric pathology worsens the course of FM. The diagnostic search is complicated by the lack of a clearly defined biomarker for FM to date. The article presents the modern criteria of FM of the American College of Rheumatology (ACR), 2011/2016, which showed greater diagnostic validity compared to criteria AAPT, 2019. According to the modern concept, FM is a diagnosis of exclusion, but this does not exclude the presence of several nosologies at the same time. The main diagnostic points of differential search are also disclosed. Knowledge of differential diagnostics will help to make a timely correct diagnosis and increase the chance of successful treatment of patients with chron-

ic pain syndrome. The purpose of the work is to review the literature on diagnostic criteria and diseases that can imitate FM, and to highlight the signs that can distinguish these various diseases from FM.

Keywords: fibromyalgia, chronic widespread pain, diagnostic criteria, differential diagnosis, central sensitization

For citation: Karakulova YuV, Shishkina ES, Troegubova LA. Difficulties of differential diagnosis of fibromyalgia. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(3):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-114>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая распространенная боль является основным симптомом фибромиалгии (ФМ), но в то же время может также являться симптомом других заболеваний. Это требует дифференциальной диагностики ФМ с другими состояниями, но не исключает возможности наличия нескольких патологий одновременно [1].

По данным ряда исследований, распространение ФМ в общей популяции составляет 2–4% [2–4]. ФМ чаще встречается у женщин в соотношении от 2:1 до 30:1, а возраст пациентов на момент появления первых симптомов ФМ обычно составляет 25–40 лет [2]. Пик распространенности ФМ приходится на возраст 50–59 лет с дальнейшим постепенным снижением [5]. Однако, несмотря на высокую распространенность, от момента обращения пациента за помощью до момента постановки диагноза проходит в среднем 2,3 года, а по некоторым данным, до 5 лет [6]. Считается, что в 73% случаев пациенты, страдающие ФМ, остаются без правильного диагноза, несмотря на наличие типичных жалоб и клинической картины [7]. Затяжной диагностический поиск снижает вероятность успешного лечения и ухудшает качество жизни таких пациентов. Разочарование и неудовлетворенность, возникающие в результате отсутствия определенного диагноза, усугубляют течение болезни. И наоборот, четко обозначенный диагноз делает состояние пациента социально значимым и позволяет ему ориентироваться на выздоровление.

ТРУДНОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА «ФИБРОМИАЛГИЯ»

В настоящее время ФМ реже диагностируется, чем другие нозологии, и это связано с несколькими причинами. Во-первых, полиморфизм симптомов, которыми проявляется ФМ, маскирует это состояние под другие заболевания. Помимо генерализованной мышечно-скелетной боли, при ФМ наблюдаются общая скованность, усталость, нарушение сна, аффективные и когнитивные расстройства и другие проявления со стороны внутренних органов (табл. 1) [8, 9]. Субъективность проявлений у каждого конкретного пациента, вариативность выраженности также вносят вклад в представления врача о картине заболевания.

Во-вторых, отсутствие знаний у специалистов о диагностических критериях ФМ. Согласно опросу, проведенному в 2024 г. в 43 странах мира среди врачей на знание критериев диагноза ФМ, только 10% специалистов

смогли воспроизвести критерии диагностики этого заболевания [10]. За последние 3 десятилетия были предложены различные диагностические и классификационные критерии ФМ, что привело к дискуссиям относительно концепции данного заболевания. Первые диагностические критерии были предложены F. Wolfe et al. в 1990 г., согласно которым диагноз ФМ основывался на наличии болевой реакции в 11 и более из 18 точек (тендерных точек), расположенных симметрично выше и ниже пояса [11]. Эти же авторы в 2010 г. модифицировали критерии: вместо боли в конкретных тендерных точках введено понятие «области боли», или «индекс распространенной боли» (Widespread Pain Index, WPI). Общее число областей составляет от 0 до 19 согласно зонированию тела. Предложено оценивать наличие соматических симптомов, но список этих симптомов был очень громоздким, что усложняло практическое применение [12]. С 2016 г. оценку соматических критериев упростили, в этот список вошли наиболее распространенные проявления ФМ (утомляемость, нарушения сна, когнитивная дисфункция, головная боль и боль в животе, депрессия), которые оценивают по балльной шкале оценки тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS) от 0 до 12 баллов. Согласно этим критериям, боль должна присутствовать как минимум в 7 из 19 зон (или 4–6), а оценка соматических симптомов должна составлять минимум 5 из 12 баллов (или быть равна 9 и более) (табл. 2) [12]. Кроме того, диагноз ФМ является диагнозом исключения, хотя наличие сопутствующего заболевания не исключает наличия ФМ [12].

В попытках повысить практическое применение критериев в 2019 г. были предложены критерии, разработанные группой Таксономии боли Американского общества боли (The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy, AAPT), где боль должна присутствовать как минимум в шести из девяти мест. Из неболевых проявлений

● **Таблица 1.** Проявления фибромиалгии

● **Table 1.** Manifestations of fibromyalgia

Соматические проявления	Психологические проявления	Когнитивные проявления
• Учащенное и болезненное мочеиспускание • Синдром раздраженного кишечника • Мигрень • Мышечные спазмы • Головокружение • Ощущение отека и распирания конечностей • Парестезии • Лабильность температуры тела	• Панические атаки • Тревожность • Депрессия • Раздражительность	• Снижение памяти • Снижение концентрации внимания

● **Таблица 2.** Диагностические критерии Американской коллегии ревматологов 2016 г.

● **Table 2.** 2016 American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria

Оценка WPI: количество областей, в которых пациент испытывал боль		
Область	Левая	Правая
Верхняя область	☒	☐
Челюсть	☐	☐
Плечевой пояс	☐	☐
Верхняя часть руки	☐	☐
Нижняя часть руки	☐	☐
Нижняя область	☐	☐
Бедро (ягодица, вертел)	☐	☐
Верхняя часть ноги	☐	☐
Голень	☐	☐
Аксиальная область	☐	
Шея	☐	
Верхняя часть спины	☐	
Нижняя часть спины	☐	
Грудь	☐	
Живот	☐	
Оценка SSS		
Симптом	Уровень выраженности за последнюю неделю (0–3)	
Усталость		
Сон, не приносящий отдыха		
Когнитивные симптомы		
0 – нет проблем; 1 – незначительные или легкие проблемы, как правило, легкие или периодические; 2 – умеренные, значительные проблемы, часто присутствующие и/или на умеренном уровне; 3 – тяжелые: всеобъемлющие, постоянные, мешающие жизни проблемы		
Симптом	Проявление за последние 6 мес.	
Головные боли	☐	
Боль или спазмы в нижней части живота	☐	
Депрессия	☐	

оцениваются только нарушение сна и выраженность усталости, которые должны расцениваться пациентом как умеренные или выраженные и продолжаться как минимум 3 мес. (рисунки) [13]. При сравнении критериев наибольшую диагностическую валидность показали критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2011 и 2016 гг. (табл. 2) [14].

Знание диагностических критериев ФМ является необходимым, но недостаточным условием для постановки

диагноза. Требуются также определенные клинические навыки. Оценка болевых зон является субъективной, а выявление сопутствующих симптомов требует времени, что также затрудняет своевременную диагностику этого заболевания. Значимым событием для практической медицины стало создание опросника Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST), который в 2022 г. был адаптирован в России. Согласно ему, при положительном ответе на 5 из 6 вопросов у пациента высока вероятность ФМ (табл. 3) [15].

В-третьих, отсутствие четко определенных биомаркеров ФМ является камнем преткновения для постановки диагноза. Корреляции между наличием определенного гена и выраженностью симптомов ФМ пока не найдено, хотя считается, что риск возникновения ФМ в 8 раз выше для родственников первой линии, а также они чаще страдают синдромом хронической усталости, синдромом раздраженного кишечника, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, мигренью и другими регионарными болевыми синдромами [16, 17]. При биопсии специфических изменений в строении мышц найдено не было, что говорит в пользу теории центральной сенситизации, которая обуславливает хронический диффузный болевой синдром [18]. Также при ФМ нарушается работа периферической ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что подтверждается снижением уровня серотонина в сыворотке крови и метаболитов серотонина, норадреналина и дофамина в спинномозговой жидкости [17].

Полинейропатия тонких волокон нередко сопутствует ФМ. Частота полинейропатии тонких волокон у пациентов с ФМ составляет в среднем 49% [19]. Однако у пациентов с ФМ нередко наблюдается другая ревматологическая патология, сопровождающаяся тонковолоконной нейропатией [20]. Остается открытым вопрос, что является первичным и какова роль полинейропатии тонких волокон в патогенезе ФМ [21, 22].

В контексте патогенеза ФМ интересным представляется изучение взаимодействия микробиома кишечника с головным мозгом. Было обнаружено, что пациенты с ФМ имеют меньшее разнообразие кишечных бактерий, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus genera*, участвующих в метаболизме глутамата, центрального нейротрансмиттера в генезе болевых и тревожных расстройств [23]. В одной из последних работ были также продемонстрированы изменения в составе кишечного микробиома в виде снижения числа бактерий, метаболизирующих желчные кислоты у пациентов с ФМ [24]. Все эти найденные изменения являются неспецифическими для ФМ и не могут считаться основными биомаркерами для ее диагностики.

Кроме того, «столкнуться» с ФМ может достаточно широкий круг врачей, в то время как традиционно принято, что диагноз ФМ устанавливает ревматолог (хотя шифр по МКБ-10 M 79.7 блока XII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»). Все вышеизложенные причины приводят к тому, что до 75% пациентов так и не устанавливается диагноз ФМ, несмотря на наличие типичных жалоб и соответствие критериям диагностики [10].

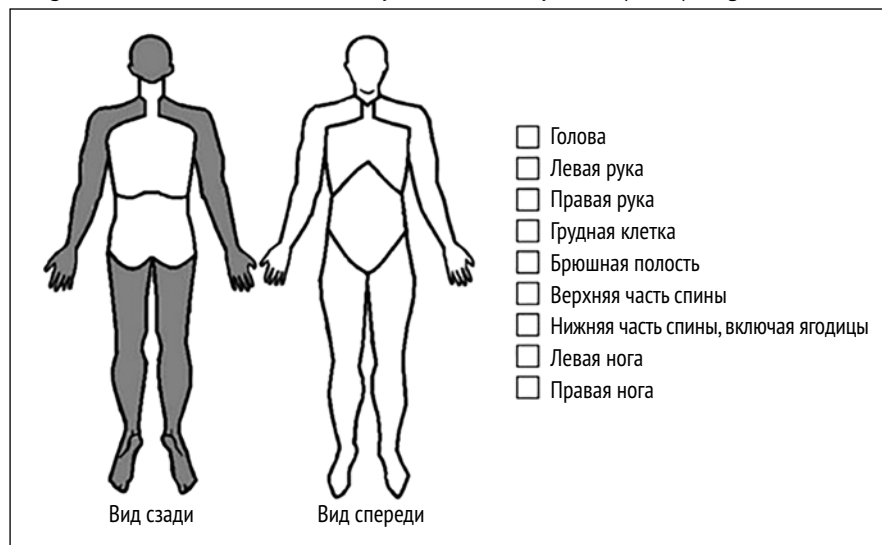
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОМИАЛГИИ

Другими причинами распространенной боли и утомляемости могут быть соматические заболевания, в первую очередь ревматологическая патология [25–27]. По данным исследований, ФМ сопровождается другими ревматологическими заболеваниями в 20–30% случаев, такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), васкулиты и остеоартриты, что значительно выше, чем в общей популяции [28]. В свою очередь, на ранних стадиях такие заболевания, как РА, СКВ, синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, склеродермия и воспалительный спондилоартрит (СпА), могут проявляться схожими с ФМ симптомами [29]. Красные флаги, которые могут указывать на возможный ревматологический диагноз, включают: постепенное возникновение болевого синдрома, возраст дебюта заболевания менее 45 и более 60 лет,

семейный анамнез, утреннюю скованность более часа, ночные и/или предутренние боли, облегчение боли после физической нагрузки, потерю веса и лихорадку, профузное потоотделение, отечность и боль в суставах, в местах прикреплений сухожилий, изменение конфигурации суставов, кожную сыпь (псориазические бляшки, сетчатое ливедо, различного рода высыпания), феномен Рейно, фотосенсибилизацию, сухость слизистых, аденопатию, поражения глаз (uveит, иридоциклит) и воспалительное заболевание кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона). В этом случае необходимо оценить скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарные антитела, HLAB27 и ряд других иммунологических параметров, провести УЗИ суставов и рентгенологические исследования, а при необходимости МРТ суставов, позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений (табл. 4) [1]. Именно этот метод зачастую

● **Рисунок.** Диагностические критерии, разработанные группой Таксономии боли Американского общества боли (ААРТ) в 2019 г.

● **Figure.** 2019 American Pain Society Pain Taxonomy Panel (AAPT) diagnostic criteria



оказывается решающим при дифференциальной диагностике ФМ со СпА, поскольку на ранних стадиях этого заболевания энтезит, особенно возникающий в нескольких местах и при отсутствии истинного синовита, является симптомом, который можно ошибочно принять за диффузную боль. В исследовании 61 пациента с воспалительной болью в спине у одной трети были выявлены критерии ФМ при осмотре болезненных точек, что показало совпадение с энтезопатическими участками болезненности [30].

Ревматическая полимиалгия (РПМ) схожа по своим симптомам с ФМ и требует тщательной дифференциальной диагностики. При РПМ, как правило, пациенты испытывают боль и скованность, затрагивающие области плеч и бедер, хотя возможна

● **Таблица 3.** Опросник Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) для выявления фибромиалгии

● **Table 3.** Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) Questionnaire for the detection of fibromyalgia

Вас беспокоят боли в суставах, мышцах или сухожилиях как минимум последние 3 мес. Для того чтобы помочь Вашему врачу оценить Вашу боль и симптомы более эффективно, пожалуйста, ответьте на следующие вопросы. Пожалуйста, заполните этот опросник, отвечая «да» или «нет» (только один ответ – «да» или «нет») на каждое последующее утверждение. Поставьте галочку (отметку) в поле, соответствующем Вашему ответу.		
Вопросы	Да	Нет
У меня боли по всему телу	☐	☐
Мои боли сопровождаются постоянным и очень неприятным ощущением общей слабости	☐	☐
Мои боли могут быть жгучими; или похожими на удар током; или как ощущение спазма или судороги	☐	☐
Мои боли могут сопровождаться другими неприятными ощущениями в различных частях моего тела – покалыванием, как иголками; ползанием мурашек или онемением	☐	☐
Мои боли сопровождаются другими проблемами со здоровьем – нарушением пищеварения, мочеиспускания, головными болями или неприятными ощущениями в ногах	☐	☐
Мои боли существенно влияют на мою жизнь, особенно на мой сон и способность к концентрации, заставляя меня чувствовать, что я, в общем, становлюсь медлительным	☐	☐

● **Таблица 4.** Дифференциальная диагностика фибромиалгии
 ● **Table 4.** Differential diagnosis of fibromyalgia

Заболевания, которые требуется исключить	Лабораторные и инструментальные методы исследования
Системные заболевания соединительной ткани	СОЭ, СРБ, РФ, анти-ССР, HLA-B27, нуклео-9, АНФ, УЗИ, рентгенография, МРТ
Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата	УЗИ, рентгенография, МРТ
Эндокринные заболевания	ТТГ, ПТГ, витамин Д, СТГ
Гастроинтестинальная патология	Ауто-АТ к глиадину, эндомиозию, тканевой транскламиназе, копрограмма, УЗИ, Rg, ЭЗФГДС, КТ, МРТ
Неврологические заболевания	МРТ, ПЭТ, УЗИ, ЭНМГ, вызванные потенциалы, олигоклональные АТ
Инфекционные заболевания	АТ к <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG, Anti-HCV, АТ к ВИЧ 1, 2 и АГ р25/24 ВИЧ
Миозит	Креатинкиназа, ЛДГ, МРТ, биопсия мышц

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; анти-ССР – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АНФ – антинуклеарный фактор; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ТТГ – тиреотропный гормон; ПТГ – паратиреоидный гормон; СТГ – соматотропный гормон; АТ – антитела; Rg – рентгенография; ЭЗФГДС – эзофагогастродуоденоскопия; КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЭНМГ – электромиография; АГ – антиген; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

и более диффузная боль. Часто болевой синдром постоянный, сопровождается нарушениями сна, усталостью, расстройством настроения. Считается, что для РПМ характерен более старший возраст начала болезни, более четко определено время начала (в течение нескольких недель без предшествующей тяжелой мышечно-скелетной боли), выраженная ночная боль, скованность в течение дня, ограничение движений в верхнем плечевом поясе. Повышенные воспалительные маркеры, СОЭ или СРБ не могут подтвердить диагноз РПМ, поскольку у некоторых пациентов эти показатели могут быть в пределах нормы. Наверное, главным диагностическим отличием от ФМ является яркий и быстрый (буквально в первые сутки) положительный ответ на лечение кортикостероидами при РПМ [31].

Эндокринные и метаболические состояния, которые могут имитировать ФМ, включают гипотиреоз, гиперпаратиреоз и акромегалию. Все эти состояния могут проявляться нечетко, определенными болевыми феноменами в теле, сопровождаться усталостью и другими симптомами. Связь хронической распространенной боли и дефицита витамина D была зарегистрирована в метаанализе, включающем почти 2 000 пациентов с пороговым значением (8–10 нг/мл) витамина D [32]. Среди инфекционных заболеваний следует обратить внимание на дифференциальную диагностику с болезнью Лайма, гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, которые подтверждаются данными лабораторных методов исследования.

Целиакия и другие виды чувствительности к глютену имеют множество соматических симптомов, включая миалгию и артралгию, которые напоминают ФМ [33]. Согласно ряду данных, такие гастроинтестинальные проблемы часто сопровождаются ФМ [34]. Другие исследования говорят о том, что при ФМ чаще выявляются синдром раздраженного кишечника (СРК) и целиакия [35].

Неврологические заболевания, в клинике которых встречается распространенная боль, усталость и возможные нарушения сна, включают рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и периферические невропатии. Главным отличием здесь будет наличие очаговой неврологической симптоматики, подкрепленной инструментальными

и неинструментальными методами диагностики. Иногда дифференциальный диагноз требуется проводить со спинальным стенозом, особенно на шейном уровне, когда боль может характеризоваться пациентом как неопределенная, мигрирующая. В этом случае с течением времени будет прогрессировать неврологическая симптоматика, а по данным нейровизуализации будут наблюдаться гипертрофия желтой связки, фасеточных суставов, дегенеративная болезнь дисков, смещение позвонков и возможные врожденные аномалии позвоночника [36]. Миофасциальный болевой синдром может вызвать трудности для дифференциальной диагностики, но, как правило, локализация триггерных точек более широкая, чем фиксированная локализация тендерных точек при ФМ. Триггерная точка рассматривается как болезненное мышечное уплотнение, являющееся генератором периферических механизмов боли [37–39]. Хотя в последних работах болезненные участки точек у пациентов с ФМ рассматриваются как триггерные точки и, следовательно, могут функционировать как периферические генераторы боли [40].

При ФМ почти у всех пациентов встречаются аффективные расстройства в виде тревоги и/или депрессии, и чем выше скрининг этих расстройств, тем чаще они выявляются [41, 42]. Ряд авторов рекомендуют проявлять настороженность относительно психических расстройств у пациентов с ФМ [25, 26]. Считается, что сопутствующая психиатрическая патология ухудшает течение ФМ [25].

Необходимо исключить нежелательное лекарственное воздействие, проявляющееся миалгиями, при приеме некоторых препаратов. В этот список входят статины, опиоиды, ряд химиотерапевтических средств, ингибиторы ароматазы и бисфосфонаты [43, 44]. Известно, что в начале приема статинов от 2 до 10% пациентов жалуются на боли в мышцах, сопровождающиеся повышением креатининкиназы [45]. В случае умеренной и/или выраженной мышечной боли следует прекратить прием препарата, что приведет к регрессу симптомов в течение 2 мес. [46]. При применении высоких доз опиоидов могут возникнуть гипералгезии, что может усилить клинику болевого синдрома и ограничить применение этих препаратов у пациентов с ФМ [47]. Болевой синдром также может усиливаться у пациентов с исходной ФМ

на фоне химиотерапии и не всегда по полиневритическому типу, а в виде диффузной боли [1]. У 50% женщин на фоне лечения рака молочной железы ингибиторы ароматазы вызывают скелетно-мышечную боль, при этом в 20% случаев боль имеет фибромиалгический характер [48, 49]. Аналогичным образом бисфосфонаты могут вызывать боль в костях, суставах и мышцах, которая может возникнуть либо вскоре после начала приема, либо через несколько месяцев или даже лет [50]. В пострегистрационных исследованиях ингибиторы протонной помпы показали такие нежелательные явления, как полимиозит и другие миопатии [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная постановка правильного диагноза повышает вероятность успешного лечения пациента с хроническим болевым синдромом. ФМ может являться

основной причиной боли, а также сопровождать различные соматические заболевания. Неспособность распознать ФМ, сопутствующую основному заболеванию, снижает успех терапии, а проявления ФМ могут быть ошибочно истолкованы как недостаточный контроль над ведущим заболеванием. Может быть и обратная ситуация, когда повышенная активность основного заболевания, вызванная недостаточным эффектом от проводимого лечения или плохой приверженностью к лечению, неверно расценивается как ФМ. Это требует настороженности врачей в отношении диагноза ФМ, знаний диагностических критериев ФМ, возможности их практического применения и дифференциальной диагностики с другой патологией, что и составляет искусство медицины.



Поступила / Received 05.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2025

Принята в печать / Accepted 17.03.2025

Список литературы / References

- Häuser W, Perrot S, Sommer C, Shir Y, Fitzcharles MA. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia. *Pain Rep.* 2017;2(3):e598. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000598>.
- Насонова ТИ, Парфенов ВА, Мухаметзянова АХ. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией. *Consilium Medicum.* 2022;24(11):796–799. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.11.202013>. Nasonova TI, Parfenov VA, Mukhametzyanova AKh. Typical practice for managing patients with fibromyalgia. *Consilium Medicum.* 2022;24(11):796–799. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.11.202013>.
- Давыдов ОС, Глебов МВ. Фибромиалгия. *Российский журнал боли.* 2020;18(3):66–74. <https://doi.org/10.17116/pain20201803166>. Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Russian Journal of Pain.* 2020;18(3):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20201803166>.
- Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain and Headache Rep.* 2013;17(8):356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>.
- Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(4):356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>.
- Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, Kramer E. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:102. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102>.
- Wallit B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024>.
- Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand.* 2016;31(5):51–63. <https://doi.org/10.17488/NS.2016.e10550>.
- Адебджо Э, Данкли Л (ред.). *Ревматология.* М.: МЕДпресс-информ; 2022. 304 с.
- Van Wilgen CP, Ucles-Juarez R, Krutko D, Li Y, Polli A, Syed A et al. Knowledge on cause, clinical manifestation and treatment for fibromyalgia among medical doctors: A worldwide survey. *Pain Pract.* 2024;24(4):620–626. <https://doi.org/10.1111/papr.13339>.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
- Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Atzeni F, Buskila D, Ablin JN et al. Diagnosis of fibromyalgia: comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. *Rheumatology.* 2020;59(10):3042–3049. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa061>.
- Насонова ТИ, Бахтадзе МА, Мухаметзянова АХ, Исайкин АИ. Опросник для выявления фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. *Российский журнал боли.* 2022;20(3):16–20. <https://doi.org/10.17116/pain20222003116>. Nasonova TI, Bakhtadze MA, Mukhametzyanova AKh, Isaikin AI. Fibromyalgia rapid screening tool: linguistic adaptation of the Russian version. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(3):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222003116>.
- Wallit B, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. Three quarters of persons in the US population reporting a clinical diagnosis of fibromyalgia do not satisfy fibromyalgia criteria: The 2012 national health interview survey. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157235>.
- Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>.
- Olsen NH, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci.* 1998;315(6):351–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638891/>.
- Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etio-pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):933–940. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>.
- Levy O, Segal R, Maslakov I, Markov A, Tishler M, Amit-Vazina M. The impact of concomitant fibromyalgia on visual analogue scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl. 96):S120–S124. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10223>.
- Caro XJ, Winter EF. The Role and Importance of Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(12):55. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0527-7>.
- Uceyler N, Sommer C. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(11):2310–2316. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.001>.
- Clos-Garcia M, Andrés-Marín N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine.* 2019;46:499–511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031>.
- Minerbi A, Gonzalez E, Brereton N, Fitzcharles MA, Chevalier S, Shir Y. Altered serum bile acid profile in fibromyalgia is associated with specific gut microbiome changes and symptom severity. *Pain.* 2023;164(2):e66–e76. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002694>.
- Eich W, Hauser W, Arnold B, Jackel W, Offenbacher M, Petzke F et al. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. *Schmerz.* 2012;26(3):247–258. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1169-x>.
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M et al. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association recommendations for rational care of persons with fibromyalgia. A summary report. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1388–1393. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130127>.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.
- Филатова ЕГ, Меликова НА. Фибромиалгия: трансформация представлений. *Медицинский алфавит.* 2021;(36):12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-12-17>.
- Filatova EG, Melikova NA. Fibromyalgia: transformation of views. *Medical Alphabet.* 2021;(36):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-12-17>.
- Perrot S, Dieudé P, Pérocheau D, Allanore Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Pain Med.* 2013;14(11):1776–1785. <https://doi.org/10.1111/pme.12213>.

30. Roussou E, Ciurtin C. Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl. 74):24–30. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=4695>.
31. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):484–492. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200329>.
32. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies? *Pain Physician*. 2015;18(5):E877–E887. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=18&page=E877>.
33. Aziz I, Dwivedi K, Sanders DS. From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):120–127. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000248>.
34. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014;12:85. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-85>.
35. García-Leiva JM, Carrasco JL, Slim M, Calandre EP. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):561–567. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3110-3>.
36. Melancia JL, Francisco AF, Antunes JL. Spinal stenosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:541–549. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4086-3.00035-7>.
37. Tough EA, White AR, Richards S, Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome – evidence from a review of the literature. *Clin J Pain*. 2007;23(3):278–286. <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e31802fda7c>.
38. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>.
39. Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L. Myofascial pain and fibromyalgia: two different but overlapping disorders. *Pain Manag*. 2016;6(4):401–408. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0015>.
40. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain*. 2010;11(7):644–651. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.10.006>.
41. Насонова ТИ, Романов ДВ, Мухаметзянова АХ, Исайкин АИ, Парфенов ВА. Психические расстройства у пациентов с фибромиалгией: психометрическая оценка тревоги, депрессии, соматизации и расстройств личности. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):21–26. <https://doi.org/10.17116/pain20222003121>.
42. Alciati A, Sgaravello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo*. 2012;64(4):268–274. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.268>.
43. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):373–387. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.540568>.
44. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*. 2009;8(2):96–110. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1226>.
45. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):6C–26C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.006>.
46. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4356>.
47. Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat*. 2013;2013:898493. <https://doi.org/10.1155/2013/898493>.
48. Borrie AE, Kim RB. Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(2):149–156. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234605>.
49. Kang JH, Choi SE, Park DJ, Lee SS. Disentangling Diagnosis and Management of Fibromyalgia. *J Rheum Dis*. 2022;29(1):4–13. <https://doi.org/10.4078/jrd.2022.29.1.4>.
50. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267–2294. <https://doi.org/10.1002/jbmr.253>.
51. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl.):S14–S21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.В. Каракулова

Написание текста – Ю.В. Каракулова, Е.С. Шишкина, Л.А. Троегубова

Обзор литературы – Ю.В. Каракулова, Е.С. Шишкина, Л.А. Троегубова

Анализ материала – Ю.В. Каракулова, Е.С. Шишкина, Л.А. Троегубова

Редактирование – Е.С. Шишкина

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Каракулова, Е.С. Шишкина, Л.А. Троегубова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia V. Karakulova

Text development – Yulia V. Karakulova, Elena S. Shishkina, Larisa A. Troegubova

Literature review – Yulia V. Karakulova, Elena S. Shishkina, Larisa A. Troegubova

Material analysis – Yulia V. Karakulova, Elena S. Shishkina, Larisa A. Troegubova

Editing – Elena S. Shishkina

Approval of the final version of the article – Yulia V. Karakulova, Elena S. Shishkina, Larisa A. Troegubova

Информация об авторах:

Каракулова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; pgmu-kafnerv@mail.ru

Шишкина Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации; Кировский государственный медицинский университет; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; невролог, ООО «Медицинский ревматологический центр»; 610020, Россия, Киров, ул. Преображенская, д. 13; lena-stem@mail.ru

Троегубова Лариса Александровна, врач-ревматолог, ООО «Медицинский ревматологический центр»; 610020, Россия, Киров, ул. Преображенская, д. 13; v.troegubov@mail.ru

Information about the authors:

Yulia V. Karakulova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; pgmu-kafnerv@mail.ru

Elena S. Shishkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation, Kirov State Medical University; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia; Neurologist, Medical Rheumatology Center LLC; 13, Preobrazhenskaya St., Kirov, 610020, Russia; lena-stem@mail.ru

Larisa A. Troegubova, Rheumatologist, Medical Rheumatology Center LLC; 13, Preobrazhenskaya St., Kirov, 610020, Russia; v.troegubov@mail.ru

Нарушения сна при паническом расстройстве

Е.В. Яковлева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

Е.А. Корабельникова², <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко; 111398, Россия, Москва, ул. Плющева, 15а, стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Паническое расстройство (ПР) и нарушения сна патогенетически тесно связаны, формируя порочный круг взаимного негативного влияния. С одной стороны, ПР, характеризующееся повторными паническими атаками и антиципационной тревогой, провоцирует гипервозбуждение центральной нервной системы, что нарушает засыпание и поддержание сна. С другой – инсомния усугубляет тревожную симптоматику, повышая риск рецидивов ПР. Опубликованные в литературе исследования демонстрируют корреляцию нарушений сна и тревожности, что требует комплексного подхода к терапии.

Цель. Оценить динамику нарушений сна на фоне терапии ПР.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 50 человек: 30 пациентов с ПР и нарушениями сна и 20 здоровых. Для оценки качества сна использовались Питтсбургский опросник индекса качества сна (PSQI) и шкала Шпигеля.

Результаты. У пациентов с ПР были выявлены значительные нарушения сна, статистически значимо отличающиеся от здоровых участников контрольной группы. Обнаружена значимая корреляция между тяжестью основного расстройства и выраженностью нарушений сна: в подгруппе с тяжелым ПР качество сна пациентов по шкалам достоверно хуже, чем в подгруппе с умеренным ПР. После 8 нед. лечения, включающего медикаментозную терапию ПР и не направленного на коррекцию инсомнии, наблюдалось статистически значимое улучшение качества сна, однако не достигающее значений, характерных для здоровых испытуемых.

Выводы. Медикаментозное лечение ПР высокоэффективно в отношении сопутствующей коморбидной инсомнии, но необходимо использование дополнительных методов коррекции нарушений сна для достижения лучших результатов терапии. Для оптимизации подходов к лечению, подбора подходящих видов терапевтического воздействия необходимы дальнейшие дополнительные исследования.

Ключевые слова: паническое расстройство, качество сна, нарушения сна, инсомния, тревожность

Для цитирования: Яковлева ЕВ, Корабельникова ЕА. Нарушения сна при паническом расстройстве. *Медицинский совет.* 2025;19(3):103–109. <https://doi.org/10.21518/ms2025-080>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Кревель Мойзельбах», это никак не повлияло на результаты исследования и мнение авторов.

Sleep disturbance in panic disorder

Elena V. Yakovleva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

Elena A. Korabelnikova², <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

¹ Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" named after N.A. Semashko; 15a, Bldg. 2, Plushcheva St., Moscow, 111398, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Panic disorder (PD) and sleep disorders are closely pathologically linked, forming a vicious circle of mutual negative influence. On the one hand, PD, characterized by repeated panic attacks and anxiety, provokes hyperarousal of the nervous system, which disrupts sleeping and sleep maintenance. On the other hand, insomnia aggravates the worrying symptom, increasing the risk of PD recurrence. Published studies demonstrate a correlation between sleep disturbances and anxiety, necessitating a comprehensive approach to therapy.

Aim. To evaluate the dynamics of sleep disorders during the treatment of PD.

Materials and methods. Our study included 50 participants: 30 with PD and sleep disorders and 20 healthy. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Spiegel Scale were used to assess sleep quality.

Results. Testing of patients with PD revealed significant sleep disturbances, statistically significantly different from those of the healthy control group participants. A significant correlation was found between the severity of the primary disorder and the degree of sleep disturbances: in the subgroup with severe PD, sleep quality was significantly worse according to the scales than in the subgroup with moderate PD. After 8 weeks of treatment, including pharmacotherapy for PD and not specifically targeting insomnia, a statistically significant improvement in sleep quality was observed, although it did not reach the levels characteristic of healthy subjects.

Conclusions. Pharmacological treatment of PD is highly effective in addressing comorbid insomnia, but additional methods for correcting sleep disturbances are necessary to achieve better therapeutic outcomes. Further research is needed to optimize treatment approaches and select appropriate therapeutic interventions.

Keywords: panic disorder, sleep quality, sleep disorders, insomnia, anxiety

For citation: Yakovleva EV, Korabelnikova EA. Sleep disturbance in panic disorder. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(3):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-080>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Krewel Meuselbach. This did not affect the results or the opinions of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое расстройство (ПР) является одним из наиболее распространенных вариантов тревожных расстройств. Согласно результатам различных исследований, его распространенность среди населения составляет от 2 до 5% [1–3]. Высокая клиническая значимость ПР обусловлена ограничивающим влиянием на все аспекты качества жизни пациентов: физическое здоровье, эмоциональное состояние, социальное и профессиональное функционирование.

Среди всех вариантов тревожных расстройств именно для ПР отмечено наиболее выраженное негативное влияние на качество жизни [4], особенно в аспектах физического здоровья, эмоционального состояния и социального функционирования [5].

Состояние страха подавляет адаптивные возможности и снижает эффективность повседневного функционирования личности. По данным L. Harber et al., несмотря на отсутствие объективных нарушений памяти, у пациентов с ПР отмечается замедление темпа выполнения задач [6]. Клинические проявления ПР включают в себя повторные эпизоды паники – панические атаки (ПА), возникающие под воздействием провоцирующих факторов (так называемые атрибутивные ПА, связанные с определенным местом, окружением, ситуацией) или без связи с какими-либо провокаторами. ПА, согласно критериям МКБ-10, не связана с конкретной угрозой или опасностью, а возникает спонтанно, непредсказуемо и сопровождается характеристиками, представленными на рис. 1.

Важно, что ПА не должна быть обусловлена физическим расстройством, органическим психическим (F00–F09) или другим психическим расстройством, таким как шизофрения и связанные с ней расстройства (F20–F29), (аффективные) расстройства настроения (F30–F39) или соматоформные расстройства (F45)¹ [7].

В формировании ПР, в отличие от эпизодических ПА, ключевое значение имеет присоединение антиципационной тревоги – тревожного ожидания следующего приступа.

Значимое влияние на эмоциональное состояние пациентов оказывают нарушения сна. S.S. Yoo et al. проводилось изучение влияния депривации сна на состояние испытуемых, не имеющих тревожных расстройств [8]. Анализировалось их реагирование на различные предъявляемые стимулы и изменения на функциональной МРТ головного мозга. Было выявлено, что депривация сна обуславливает усиленную, гиперлимбическую реакцию миндалины на негативные эмоциональные стимулы, которая обусловлена потерей связи между миндалиной и медиальной префронтальной корой.

Нарушения сна широко распространены среди пациентов с ПР и наиболее часто представлены инсомнией. По

данным исследования T.W. Uhde et al., наличие инсомнии может усугублять течение ПР и способствовать его рецидиву [9].

Различными исследователями неоднократно предпринимались попытки определения природы взаимовлияний двух нозологий, выявления общих патогенетических звеньев. Показано влияние нарушений сна на уровень тревоги: депривация сна у пациентов с тревожным расстройством повышала уровень тревоги по шкале Спилбергера в исследовании G.N. Pires et al. [10].

ПР ассоциируется с хроническим повышенным возбуждением. Во время сна это выражается в более частых ночных пробуждениях и большем количестве движений, за исключением ночей с приступами паники [11, 12].

Объективизация нарушений сна у пациентов с ПР с использованием полисомнографии показала нарушение засыпания и поддержания (непрерывность) сна, частые пробуждения. При этом специфичного для тревожных расстройств изменения архитектуры сна выявлено не было [13, 14].

В исследовании M.G. Craske, J.C. Tsao анализировались особенности сна у пациентов с ночными ПА и без них. В отличие от ранее опубликованных данных, авторы не обнаружили связи между тяжестью ПР и наличием ночных ПА.

● **Рисунок 1.** Характеристики панической атаки

● **Figure 1.** Panic attack symptoms



¹ ВОЗ. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр). *Классификация психических и поведенческих расстройств: МКБ-10 / УСД-10: Клинические описания и указания по диагностике*. СПб.: Адис; 1994. 303 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001676455>.

При этом у пациентов с ночными ПА были выявлены нарушения в REM-фазе сна и повышенная активация вегетативной нервной системы [15]. Наличие нарушений сна у пациентов с ПР может не только усугублять характер течения основного расстройства, но и способствовать присоединению депрессии [16].

В медикаментозном лечении ПР основное значение имеют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина. По данным исследований, наиболее эффективными для снижения тревоги оказались циталопрам, эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин и венлафаксин, значительно превосходящие плацебо по эффективности [17].

Самое значимое снижение симптомов агорафобии было обнаружено для циталопрама, ребоксетина, эсциталопрама, кломипрамина и диазепама по сравнению с плацебо [18]. Существенным недостатком фармакотерапии является отсроченное начало эффекта – через несколько недель после достижения целевой суточной дозы. В связи с этим для коррекции симптомов нарушений сна на момент обращения целесообразно применение дополнительного препарата в первые недели лечения для повышения качества жизни пациентов.

В процессе подбора препарата для коррекции инсомнии важное значение имеет длительность нарушений сна. В соответствии с Международной классификацией расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) выделяют острую (продолжительностью до 3 мес.), хроническую (продолжительностью более 3 мес.) и неуточненную инсомнию. Для коррекции хронической инсомнии предпочтительно использование психотерапевтических методов, в особенности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И). КПТ-И превосходит лекарства по долгосрочной эффективности и безопасности, демонстрирует устойчивые улучшения даже после окончания терапии [19–22].

Однако в тех случаях, когда использование КПТ-И оказывается неэффективным, допускается использование медикаментозной терапии хронической инсомнии [23].

Для лечения острой и подострой инсомнии при отсутствии эффекта от мероприятий по гигиене сна следует рассматривать фармакотерапию. На фоне ПР данная рекомендация обусловлена также отсроченным началом действия базовой терапии тревожных расстройств.

В частности, для острой инсомнии используются растительные препараты, синтетические аналоги мелатонина, агонисты ГАМК-рецепторов (бензодиазепины и небензодиазепиновые препараты), антипсихотики и блокаторы центральных гистаминовых H1-рецепторов.

Препараты растительного происхождения могут быть рассмотрены для использования в случае мягких нарушений сна без выраженной тревоги. Они имеют хорошую переносимость, но недостаточную доказательную базу.

Синтетические аналоги мелатонина являются регуляторами естественных циркадных ритмов, могут быть рассмотрены в случае с мягкими нарушениями сна ввиду хорошей переносимости и малой вероятности развития побочных эффектов.

Применение агонистов ГАМК и антипсихотиков эффективно и в отношении нарушений сна, и для снижения

уровня тревоги, но сопряжено с высокими рисками развития нежелательных явлений, толерантности к препарату, возможным развитием привыкания.

Блокаторы гистаминовых рецепторов имеют лучшую переносимость при сопоставимой эффективности, поэтому зачастую являются предпочтительными для кратковременного приема. Представителем группы антагонистов гистаминовых H1-рецепторов является доксиламина сукцинат.

Помимо блокады гистаминовых рецепторов, препарат обладает антихолинергическим действием. Препарат начинает действовать уже через 15–30 мин, сокращает время засыпания, повышает длительность сна, не влияя на архитектуру сна и сохраняя его естественную структуру. Препарат не требует титрования, с первого дня приема может быть использован в терапевтической дозировке. Удобный период полувыведения (около 10 ч) позволяет избежать последующей дневной сонливости после использования препарата. Препарат не рекомендуется для длительного приема, курс лечения должен быть ограничен 2 нед.

Преимуществом доксиламина перед бензодиазепинами и антидепрессантами является малое количество лекарственных взаимодействий, что делает его безопасным для пациентов, принимающих другие лекарства. В исследовании A.D. Krystal et al. продемонстрирована эффективность доксиламина без остаточной седации после пробуждения и значимых побочных эффектов у пожилых пациентов [24]. N. Buscemi et al. также получены данные об эффективности доксиламина и подчеркнута необходимость его краткосрочного использования [25].

Удобная форма доксиламина – Валокордин-доксиламин в форме капель для приема внутрь – предложена германской компанией «Кревель Мойзельбах». В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Препарат имеет запах мяты, дающий дополнительный седативный эффект. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках. Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности.

Подводя итог сказанному, можно отметить, что имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначных выводов о влиянии нарушений сна на течение ПР или других тревожных расстройств, требуются дополнительные исследования в этой области.

Целью нашего исследования являлась оценка динамики нарушений сна на фоне терапии ПР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 человек. 30 пациентов имели ПР и нарушение сна и были отнесены к основной группе (ОГ). Контрольная группа (КГ) включала 20 здоровых испытуемых. К участию допускались пациенты с диагностированным ПР в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV, не получающие медикаментозной терапии на момент исследования. Исключались пациенты с органическим поражением центральной нервной системы, соматическими заболеваниями в обострении, психическими расстройствами психотического уровня.

Дизайн исследования включал клиничко-анамнестический метод (сбор анамнеза, оценка неврологического, соматического и психического статуса), оценку качества сна с использованием Питтсбургского опросника индекса качества сна (PSQI) и шкалы оценки качества сна Шпигеля.

Оценка результатов проводилась двукратно: на момент обращения и через 8 нед. от начала лечения.

После определения соответствия критериям включения и клинической оценки назначалась медикаментозная терапия ПР в зависимости от выраженности симптомов на момент обращения: препараты из группы СИОЗС и препараты растительного происхождения. С пациентами проведено психообразование, даны поведенческие рекомендации (методики релаксации, переключения внимания и др.), а также рекомендована литература для самостоятельного изучения.

Подбор препарата осуществлялся в зависимости от предыдущего фармакологического опыта, наличия сопутствующих заболеваний, жалоб и объективного состояния пациента.

Обработка данных осуществлялась в приложении Numbers версии 11.2.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Нормальность распределения количественных данных проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением описывались как $M (SD)$ с указанием 95% ДИ, а при отсутствии нормальности – как $Me (Q1-Q3)$. Для сравнения групп использовался t -критерий, для оценки корреляций – коэффициент Пирсона, Спирмена, Манна – Уитни. Уровень значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участниками ОГ стали 26 женщин и 4 мужчины, КГ – 11 женщин и 9 мужчин. Среди пациентов медиана возраста составила 26,5 года, среди здоровых – 26,35 года.

Длительность анамнеза ПР у пациентов ОГ на момент обращения составляла более 1 года в 93,3% случаев (28 пациентов), менее 1 года – в 6,7% случаев (2 пациента). Сочетание ПР с агорафобией наблюдалось в 60% случаев (у 18 пациентов). Ограничительное поведение наблюдалось у всех пациентов. Клиническая картина ПА у всех пациентов представляла собой приступ паники, страха смерти или страха «сойти с ума», сопровождающийся вегетативными симптомами в различных комбинациях и стремлением «покинуть» место возникновения симптоматики. Среди

опрошенных отмечалась разная продолжительность ПА: до 10 мин – у 26,7% пациентов (8 пациентов), от 10 до 20 мин – у 33,3% пациентов (10 человек), более 20 мин – у 30% (9 пациентов); 3 опрошенных затруднились оценить продолжительность эпизода ПА. 50% (15 пациентов) опрошенных имели ПР тяжелой степени выраженности: частота ПА более 4 раз в неделю, вплоть до ежедневных. ПР умеренной степени выраженности с частотой ПА не менее 1–4 раз в неделю выявлено у 50% опрошенных (15 пациентов). У 26,7% больных ПА возникали исключительно в бодрствовании. 16,7% пациентов переживали ПА сна, у 63,3% ПА происходили в период как бодрствования, так и сна.

Длительность нарушений сна более 3 мес. наблюдалась у 27 пациентов (90%), 3 пациента (10%) отмечали проблемы со сном менее 3 мес. Трудности с засыпанием отмечали 27 пациентов (90%); трудности с пробуждением/плохое самочувствие при пробуждении – 23 пациента (76,7%); частые пробуждения во время сна выявлены у 20 пациентов (66,7%). Частота нарушений сна реже чем 1 раз в месяц отмечалась у 1 пациента (3,3%), от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю – у 10 пациентов (33,3%), а 19 пациентов (63,3%) имели проблемы со сном 3 раза в неделю и чаще.

Результаты тестирования участников ОГ с ПР и здоровых испытуемых представлены в *таблице*.

В ОГ до лечения средний балл по шкале PSQI составил 11, что указывает на относительно низкое качество сна у пациентов до начала лечения, статистически значимо отличающееся от здоровых участников КГ, в группе которых средний балл составил 3,7 ($U = 480$; $p < 0,001$).

В результате тестирования участников по шкале оценки качества сна Шпигеля получены следующие данные: в ОГ до лечения средний балл составил 15,8, что также указывает на низкое качество сна у пациентов до начала лечения, статистически значимо отличающееся от здоровых участников КГ со средним баллом 22,4 ($U = 85,5$; $p < 0,001$).

В последующем, в зависимости от степени тяжести ПР, участники ОГ были разделены на две подгруппы: ПР умеренной степени тяжести ($n = 15$) – ОГ1 и тяжелое ПР ($n = 15$) – ОГ2. Критерием разделения являлась частота ПА за последний месяц в соответствии с клиническими рекомендациями: не менее 4 ПА за месяц для ПР умеренной степени (F41.00) или не менее 4 ПА в неделю в течение месяца для тяжелого ПР (F41.01).

Результаты участников подгрупп по шкале PSQI распределились следующим образом: в ОГ1 средний балл составил 10, в группе ОГ2 – 14,07. Отличия между подгруппами были

● **Таблица.** Результаты оценки качества сна по шкале PSQI и шкале Шпигеля у пациентов с паническим расстройством в сравнении со здоровыми испытуемыми

● **Table.** PSQI and Spiegel sleep quality scores in patients with PD vs healthy subjects

Опросник	Группа	$M \pm SD$	95% ДИ	min	max	U	P
PSQI	ОГ	$11 \pm 3,11$	9,84–12,16	5	18	480	<0,001
	КГ	$3,7 \pm 2,0026$	2,76–4,64	0	7		
Шкала Шпигеля	ОГ	$15,8 \pm 3,89$	14,35–17,25	10	24	85,5	<0,001
	КГ	$22,4 \pm 3,80$	20,62–24,18	18	26		

Примечание. ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа сравнения; M – медиана; SD – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; n – количество пациентов в группе; min – наименьший результат тестирования в группе; max – наибольший результат тестирования в группе; различия статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни).

статистически значимы (p (Спирмена) = 0,527; $p < 0,05$), что свидетельствует о значимо более низком качестве сна у пациентов с тяжелым ПР, чем у пациентов с умеренным. По шкале Шпигеля средний балл в группе ОГ1 составил 17,4, в ОГ2 – 14,2. При сравнении результатов участников подгрупп получены статистически значимые отличия (t-тест для независимых выборок $t = 2,44$; $p < 0,05$): подгруппа ОГ2 с тяжелым расстройством имеет более низкий балл, что соответствует худшему качеству сна по сравнению с пациентами с умеренным ПР из подгруппы ОГ1.

Сравнительный анализ результатов оценки качества сна участников подгрупп представлен на *рис. 2*.

При повторном тестировании участников ОГ на фоне лечения по шкале PSQI средний балл составил 6. Полученные в данной группе результаты свидетельствуют о статистически значимом улучшении качества сна после проведенной терапии относительно ОГ со средним баллом 11 ($U = 60$; p -value: 0,002, $p < 0,05$). Сравнение полученных на фоне терапии данных с результатами участников из КГ со средним баллом 3,7 не демонстрирует статистически значимых отличий ($U = 45$, p -value: 0,089): проведенная терапия ПР позволила приблизить показатели пациентов с ПР к уровню КГ, однако полученное на фоне лечения значение, согласно рекомендациям по интерпретации шкалы PSQI, соответствует низкому качеству сна (5 и более баллов).

При обработке результатов повторного тестирования участников ОГ на фоне лечения по шкале Шпигеля был получен средний балл 20,5, статистически значимо отличающийся от ОГ с медианным значением 15,8 (U -статистика: 72,5; p -value: 0,012, $p < 0,05$), что свидетельствует о достоверной положительной динамике на фоне проведенной терапии. Сравнение результатов исследования испытуемых ОГ после 8 нед. лечения и испытуемых КГ с медианным результатом 22,4 не демонстрирует статистически значимых отличий. Однако, согласно интерпретации шкалы Шпигеля, медианное значение 20,4 балла соответствует умеренным нарушениям сна (12–22 балла), а значит не достигает целевого уровня, характерного для здоровых людей. Сравнительный анализ результатов оценки качества сна до и на фоне лечения представлен на *рис. 3*.

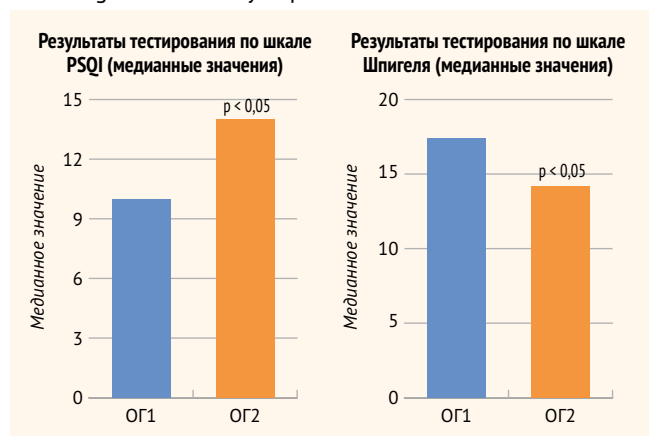
ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено проспективное когортное исследование 30 пациентов с ПР. Изучалось влияние нарушений сна на состояние пациентов с ПР, проанализирована их динамика на фоне лечения. По данным опросников, у пациентов с ПР показатели качества сна были значительно ниже, чем у здоровых участников. Это подтверждает негативное влияние ПР на сон, что может быть связано с высоким уровнем тревоги, частыми ночными ПА и другими симптомами, характерными для ПР.

До терапии наблюдались достоверно более выраженные нарушения сна у пациентов с тяжелым ПР (статистически более высокие показатели по шкале PSQI и низкие по шкале Шпигеля).

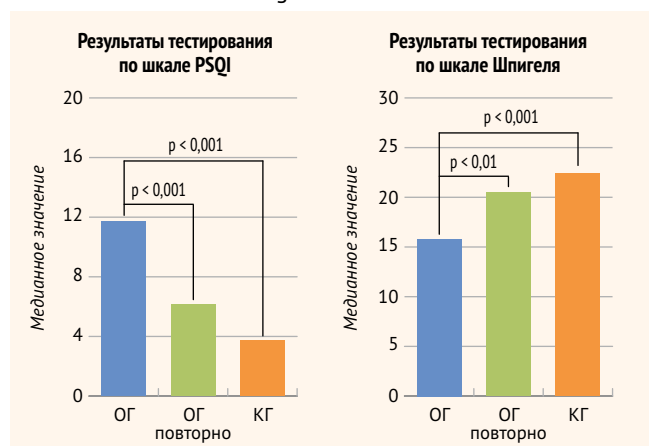
Полученные нами данные соотносятся с ранее опубликованным в литературе. Так, результаты исследования

● **Рисунок 2.** Сравнительная оценка качества сна у пациентов в зависимости от степени тяжести панического расстройства
● **Figure 2.** Comparative analysis of sleep quality of patients according to the severity of panic disorder



ОГ1 – подгруппа участников с умеренным паническим расстройством; ОГ2 – подгруппа участников с тяжелым паническим расстройством; различия статистически значимы при $p < 0,05$.

● **Рисунок 3.** Сравнение результатов тестирования по шкалам оценки сна и их статистическая значимость
● **Figure 3.** Comparison of the results of sleep assessment scale test and their statistical significance



ОГ – группа участников с паническим расстройством до лечения; ОГ повторно – группа участников с паническим расстройством через 8 нед. от начала лечения; КГ – контрольная группа; различия статистически значимы при $p < 0,05$.

M.G. Craske, J.C. Tsao демонстрируют, что тяжесть ПР коррелирует с выраженностью нарушений сна [15]. Взаимосвязь тревожных расстройств и нарушений сна обусловлена общностью патогенеза. Тревога проявляется повышенной корковой активацией, которая является ведущим патогенетическим звеном формирования хронической инсомнии [26]. Имеются общие структуры головного мозга, отвечающие за регуляцию эмоций и за наступление сна [27].

Нарушения сна и тревожность при ПР связаны двухсторонними взаимодействиями. С одной стороны, нарушения сна часто являются следствием тревоги, с другой – расстройства сна выступают в роли ключевого фактора риска и причины развития и прогрессирования тревожных расстройств [28].

После проведения курса терапии, направленного на коррекцию ПР и снижение тревожности, наблюдалось статистически значимое улучшение качества сна. Схожие результаты показаны другими авторами: в исследовании

М.Н. Pollack et al. показано, что пациенты, принимавшие пароксетин (СИОЗС), отмечали не только снижение частоты ПА, но и улучшение качества сна [29].

Однако, несмотря на положительную динамику качества сна у пациентов с ПР на фоне лечения и преодоления статистически значимого отличия от соответствующих показателей, полученных в КГ, медианные значения по шкалам все еще указывали на неудовлетворительное качество сна. Следовательно, существует необходимость дальнейшей оптимизации терапевтических подходов, увеличения продолжительности лечения или использования дополнительных методов терапии, в частности комбинации психотерапии и медикаментозного лечения. D.H. Barlow et al. показано, что комбинированное лечение приводит как к более устойчивому регрессу панических симптомов, так и к улучшению качества сна [30].

В результате проведенного нами исследования видится необходимой дополнительная целенаправленная

коррекция нарушений сна у пациентов с ПР для достижения высокого качества сна, достигающего уровня здоровых людей. Литературные данные подтверждают более высокую эффективность лечения тревожных расстройств при дополнительной коррекции инсомнии [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инсомния негативно влияет на состояние пациентов, усугубляя тяжесть ПР. Полученные данные подчеркивают важность оценки и коррекции нарушений сна у пациентов с ПР, регулярного мониторинга их динамики на фоне лечения для достижения высоких результатов эффективности терапии, качества жизни пациентов и их психоэмоционального благополучия.



Поступила / Received 03.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2025

Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):415–424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.415>.
- Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368(9540):1023–1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69418-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69418-X).
- Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(3):281–298. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.3/pmartin>.
- Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of Life in Individuals With Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):669–682. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.669>.
- Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med*. 2014;44(11):2363–2374. <https://doi.org/10.1017/S0033291713003243>.
- Harber L, Hamidian R, Bani-Fatemi A, Wang KZ, Dada O, Messina G et al. Meta-Analysis of Neuropsychological Studies in Panic Disorder Patients: Evidence of Impaired Performance during the Emotional Stroop Task. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):7–13. <https://doi.org/10.1159/000496623>.
- Васильева АВ, Зинченко ЮП, Исаева ЕР, Калашникова РН, Караваева ТА, Мизинаева ЕБ и др. *Паническое расстройство: клинические рекомендации*. М.; 2024. 140 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/456_3.
- Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*. 2007;17(20):R877–R878. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>.
- Uhde TW, Cortese BM, Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(4):269–276. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0039-4>.
- Pires GN, Bezerra AG, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016;24:109–118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.019>.
- Brown TM, Uhde TW. Sleep panic attacks: A micromovement analysis. *Depress Anxiety*. 2003;18(4):214–220. <https://doi.org/10.1002/da.10152>.
- Uhde TW, Roy-Byrne P, Gillin JC, Mendelson WB, Boulenger JP, Vittone BJ, Post RM. The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res*. 1984;12(3):251–259. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(84\)90030-1](https://doi.org/10.1016/0165-1781(84)90030-1).
- Staner L. Sleep and anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(3):249–258. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.3/Staner>.
- Muzet A. Alteration of sleep microstructure in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(4):315–321. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.4/amuzet>.
- Craske MG, Tsao JC. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):173–184. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.11.003>.
- Hong S, Kim S, Park DH, Ryu SH, Ha JH, Jeon HJ. The Mediating Effect of Insomnia on the Relationship between Panic Symptoms and Depression in Patients with Panic Disorder. *J Korean Med Sci*. 2021;36(9):e30. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e30>.
- Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):33–45. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835a5d2e>.
- Guaiana G, Meader N, Barbui C, Davies SJ, Furukawa TA, Imai H et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD012729. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012729.pub3>.
- Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2012;13:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-40>.
- van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:3–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.02.001>.
- Rossman J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: An Effective and Underutilized Treatment for Insomnia. *Am J Lifestyle Med*. 2019;13(6):544–547. <https://doi.org/10.1177/1559827619867677>.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27286>.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>.
- Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, Roth T. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553–1561. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1553>.
- Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335–1350. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>.
- Ковров ГВ, Лебедев МА, Палатов СЮ, Меркулова ТБ, Посохов СИ. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. *ПМЖ*. 2015;10(5):530–535. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Narusheniya_sna_pri_trevoghnnyh_i_trevoghnno-depressivnyh_rasstroystvah/.
- Kovrov GV, Lebedev MA, Palatov SYu, Merkulova TB, Posokhov SI. Sleep disorders in anxiety and anxiety-depressive disorders. *RMJ*. 2015;10(5):530–535. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Narusheniya_sna_pri_trevoghnnyh_i_trevoghnno-depressivnyh_rasstroystvah/.
- Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>.
- Корабельникова ЕА. Нарушения сна при паническом расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):99–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184299>.
- Korabelnikova EA. Sleep disorders in panic disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184299>.
- Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, Otto MW. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2003;17(3):276–282. <https://doi.org/10.1177/02698811030173009>.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(19):2529–2536. <https://doi.org/10.1001/jama.283.19.2529>.
- Belleville G, Cousineau H, Levrier K, St-Pierre-Delorme ME. Meta-analysis of the impact of cognitive behavioral therapy for insomnia on concomitant anxiety. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(4):638–652. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.02.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Корабельникова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Корабельникова**
Написание текста – **Е.В. Яковлева**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Яковлева, Е.А. Корабельникова**
Обзор литературы – **Е.В. Яковлева, Е.А. Корабельникова**
Анализ материала – **Е.А. Корабельникова, Е.В. Яковлева**
Статистическая обработка – **Е.В. Яковлева**
Редактирование – **Е.А. Корабельникова**
Утверждение окончательного варианта статьи –
Е.А. Корабельникова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena A. Korabelnikova**
Study concept and design – **Elena A. Korabelnikova**
Text development – **Elena V. Yakovleva**
Collection and processing of material – **Elena V. Yakovleva, Elena A. Korabelnikova**
Literature review – **Elena V. Yakovleva, Elena A. Korabelnikova**
Material analysis – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**
Statistical processing – **Elena V. Yakovleva**
Editing – **Elena A. Korabelnikova**
Approval of the final version of the article – **Elena A. Korabelnikova**

Информация об авторах:

Яковлева Елена Вячеславовна, врач-невролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко; 111398, Россия, Москва, ул. Плющева, 15а, стр. 2; alena_yakovleva_00@mail.ru

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e_korabel@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Yakovleva, Neurologist, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" named after N.A. Semashko; 15a, Bldg. 2, Plushchev St., Moscow, 111398, Russia; alena_yakovleva_00@mail.ru

Elena A. Korabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e_korabel@mail.ru

Лечение тревоги: обновленные возможности

Ю.П. Сиволап^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>, yura-sivolap@yandex.ru

А.А. Портнова², <https://orcid.org/0000-0001-5938-0202>, aapserbsky@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74

Резюме

Генерализованное тревожное расстройство и другие расстройства тревожного спектра составляют категорию наиболее распространенных психических нарушений. В лечении тревожных расстройств применяется три линии фармакологической терапии: 1) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН); 2) бензодиазепины; 3) антипсихотики. Наряду с СИОЗС и ИОЗСН в терапии тревожных расстройств используются антидепрессанты других групп, а в качестве альтернативы бензодиазепинам рассматриваются иные препараты с анксиолитическими свойствами, например, прегабалин. Препараты каждой из трех категорий характеризуются как преимуществами, так и недостатками, ограничивающими их клиническое применение, что определяет необходимость поиска новых средств лечения тревожных расстройств. К числу наиболее современных и многообещающих средств лечения генерализованного тревожного расстройства относится оригинальный дневной анксиолитик, на этапах разработки и первичных испытаний обозначавшийся индексами AVN-101 и CD-008-0045 и получивший название Авиандр. Эффективность и безопасность Авиандра в лечении генерализованного тревожного расстройства доказаны результатами рандомизированных контролируемых исследований. Кроме того, отмечена эффективность препарата в улучшении состояния пациентов, перенесших острую коронавирусную инфекцию. Помимо анксиолитического действия, Авиандр обнаруживает способность уменьшать депрессивные симптомы и проявляет ряд других дополнительных эффектов. Примечательным свойством Авиандра, создающим ему преимущества в сравнении с традиционными средствами лечения генерализованного тревожного расстройства при сопоставимой с ними эффективности, служит отсутствие дневной сонливости и нарушений поведения, нередко возникающих при назначении бензодиазепинов, и побочных эффектов, характерных для антидепрессантов из группы СИОЗС.

Ключевые слова: тревога, генерализованное тревожное расстройство, СИОЗС, ИОЗСН, бензодиазепины, антипсихотики

Для цитирования: Сиволап ЮП, Портнова АА. Лечение тревоги: обновленные возможности. *Медицинский совет.* 2025;19(3):111–116. <https://doi.org/10.21518/ms2025-130>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Сотекс», это никак не повлияло на результаты и мнение авторов.

Anxiety treatment: Updated options

Yury P. Sivolap^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>, yura-sivolap@yandex.ru

Anna A. Portnova², <https://orcid.org/0000-0001-5938-0202>, aapserbsky@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Prospekt, Moscow, 119602, Russia

Abstract

Generalized anxiety disorder and other anxiety spectrum disorders constitute the category of the most common mental disorders. Three lines of pharmacological therapy are used in the treatment of anxiety disorders: 1) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI); 2) benzodiazepines; 3) antipsychotics. Along with SSRI and SNRI, other groups of antidepressants are used in the treatment of anxiety disorders, and other drugs with anxiolytic properties, such as pregabalin, are being considered as alternatives to benzodiazepines. Drugs in each of the three categories are characterized by both advantages and disadvantages that limit their clinical use, which determines the need to find new treatments for anxiety disorders. One of the most modern and promising treatments for generalized anxiety disorder is Aviandr, which was designated AVN-101 and CD-008-0045 at the stages of development and initial testing. The efficacy and safety of Aviandr in the treatment of generalized anxiety disorder has been proven by the results of randomized controlled trials; in addition, the effectiveness of the drug in improving the condition of patients who have suffered from acute coronavirus infection has been noted. In addition to its anxiolytic effect, Aviandr shows the ability to reduce depressive symptoms and exhibits a number of other additional effects. A notable feature of Aviandr, which gives it advantages over traditional treatments for generalized anxiety disorder with comparable effectiveness, is the absence of daytime sleepiness, which often occurs when benzodiazepines are prescribed, and the side effects that are typical for SSRI.

Keywords: anxiety, generalized anxiety disorder, SSRI, SNRI, benzodiazepines, antipsychotics

For citation: Sivolap YuP, Portnova AA. Anxiety treatment: Updated options. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-130>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the pharmaceutical company Sotex. This did not affect the results or the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Тревога относится к наиболее распространенным психическим нарушениям, составляя наряду с депрессией и бессонницей триаду самых частых нейropsychиатрических расстройств.

Систематическое возникновение тревоги приводит к формированию так называемых тревожных расстройств, фармакологическая терапия¹ которых составляет предмет настоящей статьи.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ОБЩИЕ ДАННЫЕ

Тревожные расстройства характеризуются высокой психиатрической коморбидностью², которую с долей условности можно разделить на внутреннюю (сочетание различных форм тревожных состояний – например, панического расстройства и социального тревожного расстройства) и внешнюю (к примеру, сочетание тревожного расстройства с депрессией или обсессивно-компульсивным расстройством).

Коморбидность определяет необходимость разработки и применения лекарственных средств, обладающих определенной универсальностью и оказывающих одновременное воздействие на разные психические расстройства, выявляемые у пациента, что, в частности, имеет особое значение с точки зрения трансдиагностической концепции в современной психиатрии [1].

Если речь идет о сочетании различных форм тревожных состояний, то с их фармакологической терапией одним лекарственным средством обычно не возникает серьезных затруднений (препарат, снижающий уровень тревоги, обычно способен предупреждать панические атаки), но в случае внешней коморбидности лекарства с исключительно анксиолитическими эффектами могут не оказать необходимого влияния на сопутствующие психические нарушения (например, посттравматическое стрессовое расстройство, тогда как антидепрессанты в подобных ситуациях создают более широкие терапевтические возможности).

Тревожные расстройства в МКБ-10 включены в громоздкий и неоднородный раздел F40-F48, озаглавленный как “Neurotic, stress-related and somatoform disorders” («Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства»). Тревожные расстройства здесь объединены в общую совокупность с обсессивно-компульсивным расстройством, стрессовыми расстройствами и диссоциативными (конверсионными) расстройствами³.

Очевидно архаичный характер МКБ-10 проявляется уже в названии рассматриваемого раздела (в наши дни понятия «неврозы» и «невротический» уже не используются в мировой научной терминологии вне контекста истории медицины). Кроме того, упоминаемая в МКБ-10 неврастения (которая в чистом виде практически не

встречается в клинической практике) не входит в современный перечень психиатрических диагнозов.

В МКБ-11⁴ категория “Anxiety and fear-related disorders” («Расстройства, связанные с тревогой и страхом») включает генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобию, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство, сепарационное тревожное расстройство и селективный мутизм⁵.

Примечательно, что, в отличие от предыдущего переосмотра, в МКБ-11 тревожные расстройства (или, в соответствии с уже упомянутой используемой в данном диагностическом классификаторе формулировкой, расстройства, связанные с тревогой и страхом) отграничены от обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств, связанных со стрессом, и диссоциативных расстройств (которые здесь упоминаются уже без синонима «конверсионные»)⁶.

Отмеченное разграничение (используемое и в разработанной Американской психиатрической ассоциацией пятой редакции национальной классификации психических расстройств Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) представляется вполне обоснованным, поскольку тревожные расстройства существенно отличаются от других состояний, прежде относившихся к расстройствам так называемого невротического круга, как предполагаемыми механизмами развития, так и характером и эффективностью терапевтических вмешательств.

Систематика тревожных расстройств в DSM-5 включает следующие формы [2]:

- сепарационное тревожное расстройство;
- селективный мутизм;
- специфическая фобия;
- социальное тревожное расстройство (социальная фобия);
- паническое расстройство;
- агорафобия;
- генерализованное тревожное расстройство;
- тревожное расстройство, вызванное психоактивным веществом либо лекарственным средством;
- тревога в связи с другими медицинскими причинами;
- другое уточненное тревожное расстройство;
- неуточненное тревожное расстройство.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Вне зависимости от конкретной клинической формы лечение всех тревожных расстройств осуществляется на основе общих принципов. Фармакологическая терапия генерализованного тревожного расстройства, распространенность которого в течение года составляет 0,2–2,9%, а в течение жизни – 2,8–6,2% [3], и на долю которого приходится основная часть современных профильных

¹ В связи с ограничением объема журнальной публикации психотерапия и другие нелекарственные подходы к лечению тревожных расстройств здесь не рассматриваются.

² Наряду с психиатрической коморбидностью тревога, подобно депрессии и нарушениям сна, нередко осложняет течение заболеваний внутренних органов и нервной системы.

³ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.

⁴ Возможность применения МКБ-11 в отечественной клинической практике приостановлена специальным распоряжением Правительства Российской Федерации, и поэтому МКБ-10 является единственным диагностическим классификатором, разрешенным в нашей стране для практического использования.

⁵ Сепарационная тревога и селективный мутизм относятся к тревожным расстройствам, преимущественно развивающимся в детском возрасте, хотя могут выявляться и у взрослых индивидов.

⁶ ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>.

публикаций, в определенной мере применима и к другим видам нарушений тревожного спектра.

Препаратами первой линии в фармакологическом лечении тревожных расстройств считаются антидепрессанты двух фармакологических групп: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

Типичные побочные эффекты СИОЗС (и, видимо, в не сколько меньшей степени – ИОЗСН) включают увеличение массы тела (кроме флуоксетина), сексуальную дисфункцию, а также так называемые СИОЗС-индуцированные апатию и безразличие.

Наряду с СИОЗС и ИОЗСН в лечении тревожных расстройств могут использоваться трициклические антидепрессанты, моклобемид и агомелатин [3, 4], а в пожилом возрасте предпочтение нередко отдается тразодону [5].

Антидепрессанты (особенно СИОЗС и ИОЗСН) обычно не вызывают дневной седации, не ухудшают (в отличие от бензодиазепинов) когнитивные функции, хорошо (если речь не идет об антидепрессантах первых поколений) переносятся в позднем возрасте, предпочтительны для продолжительной терапии и именно по этим причинам используются в качестве препаратов первой линии.

В некоторых случаях тревожные расстройства оказываются рефрактерными к действию антидепрессантов, подобно тому как это отмечается в случаях резистентной депрессии.

По мнению D.S. Baldwin et al., отсутствие эффекта антидепрессантов в течение 4 нед. после начала их приема делает маловероятным появление терапевтического ответа в более поздние сроки, и тогда этим препаратам следует искать замену [6].

Главным недостатком антидепрессантов для клинической практики является отсутствие способности устранять проявления острой тревоги. Более того, при отсроченных клинических эффектах в отношении тревоги и депрессии в начале курса терапии антидепрессанты могут вызывать либо усиливать тревогу и бессонницу и провоцировать (особенно при использовании завышенных начальных доз) панические атаки у пациентов с паническим расстройством.

Очевидным преимуществом бензодиазепинов в сравнении с антидепрессантами является выраженное влияние на симптомы острой тревоги, что делает эти препараты жизненно важными, а в ряде случаев – практически незаменимыми⁷ лекарственными средствами.

S.M. Stahl в статье с красноречивым заголовком “Don’t ask, don’t tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder” («Не спрашивайте, не говорите, но бензодиазепины до сих пор остаются ведущим средством лечения тревожного расстройства») сообщает о том, что, хотя серотонинергические антидепрессанты активно вытесняют бензодиазепины в качестве рекомендованных препаратов первой линии для лечения тревожных расстройств, бензодиазепины все равно назначаются чаще, составляя 55–94% всех случаев в США. Это

в первую очередь объясняется способностью бензодиазепинов облегчать симптомы острой тревоги, что невозможно при использовании антидепрессантов⁸ [7].

Мнения специалистов по поводу возможности длительного применения бензодиазепинов в лечении тревожных расстройств расходятся.

В дискуссии, развернувшейся на страницах журнала The Lancet, B.W.J.H. Penninx et al. обоснованно указывают на недостаточную безопасность бензодиазепинов в сравнении с антидепрессантами (при равной эффективности с ними в лечении генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства), возможность возобновления симптомов тревоги при отмене препаратов, опасное взаимодействие с алкоголем и опиоидами, потенциальный риск привыкания к бензодиазепинам и зависимости от них, а также повышенный риск травматизма при падении и когнитивные нарушения [8].

Возражая процитированным выше авторам, P. Tibrewal et al. высказывают точку зрения, что вывод их оппонентов о небезопасности бензодиазепинов не подкреплён фактическими данными и может привести клиницистов к отказу от применения этих лекарственных средств, значимых в лечении резистентных тревожных расстройств; в числе прочего эксперты считают переоцененным риск зависимости от бензодиазепинов, во всяком случае у пациентов без первичной склонности к злоупотреблению психоактивными веществами [9].

S.L. Dubovsky и D. Marshall обосновывают необходимость использования бензодиазепинов в лечении острой и хронической тревоги, а также по другим медицинским показаниям и приводят данные о том, что традиционно приписываемая бензодиазепинам толерантность развивается к седативному действию и, возможно, к психомоторным нарушениям, но не к анксиолитическому эффекту [10].

A.F. Gomez et al. на основе метаанализа 54 публикаций с данными 56 исследований фармакологической терапии генерализованного тревожного расстройства с включением 12 655 участников приходят к достаточно неожиданному выводу о том, что эффективность СИОЗС и ИОЗСН со временем снижается в значительно большей степени, чем эффективность бензодиазепинов. При этом авторы подчеркивают, что высказанное ими суждение – не более чем их экспертное мнение [11].

Метаанализ 24 рандомизированных контролируемых исследований с оценкой предвзятости и качества данных, приведенных независимыми экспертами, позволил сделать вывод о более высокой эффективности бензодиазепинов по сравнению с антидепрессантами в лечении соматических симптомов генерализованного тревожного расстройства, что не исключает возможных преимуществ антидепрессантов по другим критериям и необходимости дифференцированного применения обоих классов лекарственных средств в зависимости от типа симптомов тревожных расстройств [12].

Несмотря на несомненные достоинства, бензодиазепины проявляют ряд побочных действий, ограничивающих

⁷ О практической незаменимости бензодиазепинов приходится говорить в первую очередь в контексте лечения не столько тревоги, сколько других urgentных нейropsychиатрических состояний: эпилептического статуса, отмены алкоголя и алкогольного делирия, а также кататонии.

⁸ Несмотря на давность публикации процитированной статьи, отраженные в ней тенденции до сих пор сохраняют актуальность.

их применение, включая снижение когнитивных функций (в том числе ухудшение внимания при вождении автомобиля), дневную сонливость, а также уменьшение возможности восприятия психотерапии (например, когнитивно-поведенческой терапии, часто применяемой в лечении тревожных и других психических расстройств).

Не вполне удовлетворительная переносимость служит основанием для рассмотрения бензодиазепинов в качестве средств лечения тревожных расстройств второй линии.

По мнению некоторых экспертов (и это мнение разделяется авторами настоящей статьи), способность бензодиазепинов вызывать зависимость в значительной степени преувеличена, но вместе с тем наркотический потенциал этих препаратов не равен нулю, и это служит одной из главных причин того, что бензодиазепины не рекомендуются для регулярного применения, особенно в случаях злоупотребления психоактивными веществами в прошлом или настоящем [3, 11].

Бензодиазепины противопоказаны пожилым пациентам, что связано с такими характерными для позднего возраста нежелательными и даже опасными эффектами, как парадоксальное действие, усугубление либо появление когнитивного дефицита⁹, снижение мышечного тонуса, повышенный травматизм (в том числе с переломом крупных трубчатых костей) и увеличение количества преждевременных смертей.

В качестве альтернативы бензодиазепинам находят применение прегабалин¹⁰, буспирон и другие анксиолитические средства [3].

Препаратами третьей линии фармакологической терапии тревожных расстройств являются антипсихотики, и причиной последнего места в системе лечения служат наихудшие в сравнении с антидепрессантами и бензодиазепинами показатели переносимости и безопасности [13].

По нашему мнению, к числу немногочисленных достоинств антипсихотиков в сравнении с другими средствами лечения тревожных расстройств (здесь мы не рассматриваем терапевтические возможности антипсихотиков в лечении шизофрении и биполярного расстройства) относятся разве что отсутствие способности вызывать зависимость (свойственной, пусть и в не слишком большой степени, бензодиазепинам) и, видимо, менее выраженное, чем у СИОЗС, угнетение сексуальной функции.

Недостатки традиционных подходов к лечению тревожных расстройств определяют необходимость как применения уже имеющихся лекарственных средств по другим показаниям, так и разработки принципиально новых препаратов, обладающих анксиолитическими свойствами или – что существенно расширяет их терапевтический потенциал – анксиолитическим действием в сочетании с дополнительными (например, антидепрессивными) фармакологическими эффектами.

⁹ Ранее высказывавшееся предположение о связи между приемом бензодиазепинов и повышением риска развития болезни Альцгеймера не подтверждается результатами современных исследований.

¹⁰ С 1 декабря 2019 г. в соответствии с постановлением Правительства РФ №667 прегабалин внесен в список сильнодействующих и ядовитых веществ, что существенно затрудняет его применение в лечении тревожных расстройств в нашей стране. По мнению авторов настоящей статьи, определенную альтернативу прегабалину представляет его предшественник габапентин, обладающий сходными, хотя и менее выраженными анксиолитическими и другими фармакологическими эффектами.

В поиске альтернативных средств патогенетической терапии тревожных расстройств определенное значение придается возможности влияния лекарственных препаратов на нейровоспаление (neuroinflammation) [14, 15], которое, как показывают современные исследования, лежит в основе многих нейropsychиатрических состояний. Наряду с тревожными расстройствами в этот перечень входят депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, болезнь Альцгеймера и ряд других заболеваний мозга и психики¹¹.

Целенаправленная разработка потенциальных средств лечения тревожных расстройств, наряду с другими направлениями, ведется среди глутаматергических препаратов и нейростероидов [16].

АВИАНДР – НОВОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ С ОСОБЫМИ СВОЙСТВАМИ

Особое место среди наиболее новых средств лечения генерализованного тревожного расстройства занимает Авиандр.

Авиандр относится к анксиолитикам, обнаруживая определенное фармакологическое сходство с СИОЗС, но отличается от них мультимодальным механизмом действия и, что придает ему особую практическую ценность, не проявляет характерных для этой группы антидепрессантов побочных эффектов, что было отмечено уже в ходе пилотного испытания [17].

Наряду с влиянием на нейротрансмиссию серотонина (что, видимо, в первую очередь определяет анксиолитические свойства и дополнительное умеренное антидепрессивное влияние) Авиандр связывается с норадренергическими, дофаминовыми и гистаминовыми рецепторами, что расширяет его фармакологический спектр и создает препарату определенные преимущества как перед бензодиазепинами, так и перед антидепрессантами.

Авиандр не оказывает влияния на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты и ацетилхолиновые рецепторы, и, вероятно, именно этим объясняется отсутствие у препарата способности вызывать дневную сонливость и снижение когнитивных функций.

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с переходом в открытое наблюдение пациентов, принимающих исследуемый препарат в течение 24 нед., и затем – в завершающую четырехнедельную фазу наблюдения пациентов после отмены препарата продемонстрировало существенное превосходство Авиандра в суточной дозе 40 мг (20 мг два раза в день) над плацебо в терапии психических и соматических проявлений тревоги у пациентов с генерализованным тревожным расстройством в сочетании с высокой переносимостью при отсутствии заметных нежелательных явлений, включая чрезмерную седацию и дневную сонливость.

Авторами отмечается клинически значимый терапевтический ответ уже на 2-й нед. приема лекарства с продолжением благоприятной динамики на отдаленных (вплоть до 32-й нед.) этапах лечения.

¹¹ В ряде исследований отмечена способность антидепрессантов уменьшать процессы нейровоспаления, в том числе благодаря подавлению синтеза провоспалительных цитокинов.

Сообщается о достижении ремиссии генерализованного тревожного расстройства без возобновления его клинических проявлений после прекращения длительного приема Авиандра и отсутствии симптомов отмены.

Анализируя данные аналогичных исследований, авторы указывают на сопоставимость эффективности Авиандра в терапии генерализованного тревожного расстройства с эффективностью СИОЗС и прегабалина.

Основываясь на полученных результатах, авторы приходят к заключению об эффективности и безопасности длительного применения Авиандра в суточной дозе 40 мг в продолжительной (до 32 нед.) терапии, направленной на устранение психических и соматических симптомов тревоги, подчеркивают отсутствие способности препарата вызывать дневную сонливость и рассматривают Авиандр в качестве перспективного средства лечения генерализованного тревожного расстройства [18].

В.А. Парфенов, констатируя недостаточную эффективность фармакологического лечения тревожного расстройства и нежелание многих пациентов принимать лекарственные средства в связи побочными эффектами, указывает на возможности Авиандра как перспективного анксиолитического средства, демонстрирующего оптимальное соотношение высокой клинической эффективности и хорошей переносимости как условий приверженности терапии.

В.А. Парфенов отмечает особый фармакологический профиль Авиандра, придающий ему сходство с миртазапином и другими антидепрессантами, и при этом отмечает, что, в отличие от миртазапина, Авиандр не усиливает аппетит, не повышает массу тела и не вызывает дневной сонливости. Кроме того, особые фармакологические свойства Авиандра определяют эффективность препарата в уменьшении симптомов тревоги и депрессии, сопоставимую с эффективностью СИОЗС, при отсутствии побочных действий, характерных для антидепрессантов этой группы.

Автор высказывает пожелание о сочетании приема препарата с образовательными подходами и, по возможности, с когнитивно-поведенческой терапией [19].

В.Э. Медведев и соавт., приводя обширные данные о нейробиологических и нейрохимических процессах, лежащих в основе тревоги, подчеркивают важность фармакологического воздействия на различные нейротрансмиттерные системы головного мозга и объясняют высокую эффективность Авиандра в лечении генерализованного

тревожного расстройства связыванием препарата с несколькими типами серотониновых рецепторов (что, как уже было сказано выше, придает препарату сходство с антидепрессантами, в том числе СИОЗС и ИОЗСН), а также с гистаминовыми, адренергическими и дофаминовыми рецепторами.

В статье особо отмечается способность Авиандра предотвращать катастрофизацию тревоги в условиях стресса и возможность достижения ремиссии генерализованного тревожного расстройства в результате продолжительной терапии [20].

Заслуживает внимания отмеченная в результате многоцентрового проспективного открытого исследования 109 пациентов эффективность Авиандра в снижении интенсивности тревоги в сочетании с уменьшением астенических и депрессивных проявлений, прокогнитивным и активирующим действием при расстройстве адаптации вследствие перенесенной острой коронавирусной инфекции [21].

Обобщая приведенные процитированными выше авторами результаты оригинальных исследований и обзорные данные, следует резюмировать следующее.

Авиандр представляет собой принципиально новое психотропное лекарственное средство, а именно дневной анксиолитик с мультимодальным механизмом действия, обладающий фармакологическим сходством с антидепрессантами при сопоставимой эффективности в лечении тревоги и лучшей, чем у многих антидепрессантов, переносимости.

Авиандр проявляет доказанные контролируемые исследованиями эффективность и безопасность в фармакологической терапии генерализованного тревожного расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологический профиль и опыт клинического применения нового лекарственного препарата, а также патогенетическое сходство различных типов тревоги позволяют рассматривать Авиандр в качестве многообещающего средства лечения как генерализованного тревожного расстройства, так и, возможно, других расстройств тревожного спектра.



Поступила / Received 05.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2025

Принята в печать / Accepted 25.03.2025

Список литературы / References

1. Zlomuzica A, Kodzaga I, Piovesan K, Lipp A. Treating anxiety comorbidity: Lessons from exposure generalization studies. *Behav Brain Res*. 2025;481:115409. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115409>.
2. Black DW, Andreasen NC. *Introductory Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2014. 760 p. Available at: https://evirtual.upra.ao/examples/biblioteca/content/files/psi_donald%20w.%20black,%20nancy%20c.%20andreasen%20-%20introductory%20textbook%20of%20psychiatry-american%20psychiatric%20publishing%20%282014%29.pdf.
3. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>.
4. Hood SD, Odufowora-Sita O, Briere JB, Lucchino M, Khrouf F, Olewinska E et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2025;40(2):62–74. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>.
5. Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging*. 2005;22(2):101–114. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522020-00002>.
6. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697–710. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001434>.
7. Stahl SM. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):756–757. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0901>.
8. Penninx BWJH, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? – Authors' reply. *Lancet*. 2021;398(10295):120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00931-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00931-4).

9. Tibrewal P, Looi JCL, Allison S, Bastiampillai T. Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? *Lancet*. 2021;398(10295):119–120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00934-X).
10. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307–334. <https://doi.org/10.1159/000524400>.
11. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;19(8):883–894. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.1527267>.
12. Beyer C, Currin CB, Williams T, Stein DJ. Meta-analysis of the comparative efficacy of benzodiazepines and antidepressants for psychic versus somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Compr Psychiatry*. 2024;132:152479. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2024.152479>.
13. DeBattista C, Schatzberg AF. *Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology*. 10th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2024. 866 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9798894551289>.
14. Nelles PA, Singewald N, Sperner-Unterwieser B, Hüfner K. The "conflict avoidance theory of inflammation-induced anxiety" (CATIA): A psychoneuroimmunologic hypothesis. *Med Hypotheses*. 2025;196:111580. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2025.111580>.
15. Sah A, Singewald N. The (neuro)inflammatory system in anxiety disorders and PTSD: Potential treatment targets. *Pharmacol Ther*. 2025;269:108825. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108825>.
16. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Frank D et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>.
17. Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova NV, Beniashvili AG, Bukhanovskaya OA, Burminski DS et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res*. 2021;143:436–444. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>.
18. Морозова МА, Сафарова ТП, Илускина ЛЯ, Пенчул НА, Касимова ЛН, Заярная ИИ и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(3):2–16. Режим доступа: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/488>.
19. Морозова МА, Сафарова ТП, Глушкина ЛЯ, Пенчул НА, Касимова ЛН, Заярная ИИ et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Aviandr® in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(3):2–16. (In Russ.) Available at: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/488>.
20. Парфенов ВА. Авиандр – новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):98–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-98-102>.
21. Парфенов ВА. Авиандр is a new original drug for treating anxiety. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-98-102>.
22. Медведев ВЭ, Котова ОВ, Акарачкова ЕС, Беляев АА, Паршакова ЕС. Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга. Авиандр – новые возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2024;(2):5–11. Режим доступа: https://logospress.ru/image/catalog/STPN/STPN-2024/02-2024/STPN_2-2024_St2.pdf.
23. Медведев ВЭ, Котова ОВ, Акарачкова ЕС, Беляев АА, Паршакова ЕС. Generalized anxiety disorder: anatomical and functional features of the brain. Aviandr – new possibilities of therapy. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*. 2024;(2):5–11. (In Russ.) Available at: https://logospress.ru/image/catalog/STPN/STPN-2024/02-2024/STPN_2-2024_St2.pdf.
24. Попова ВБ, Антонова ЕА, Хлябова ПМ, Родюкова ИС, Алпенидзе ДН, Дроздова ЮВ и др. Эффективность и безопасность нового препарата Авиандр в лечении тревоги у пациентов с расстройством адаптации после перенесенной острой коронавирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):131–138. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071131>.
25. Попова ВБ, Антонова ЕА, Хлябова ПМ, Родюкова ИС, Алпенидзе ДН, Дроздова ЮВ et al. Efficacy and safety of Aviandr in the treatment of anxiety in patients with adjustment disorders after COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(7):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071131>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сиволап Юрий Павлович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; yura-sivolap@yandex.ru

Портнова Анна Анатольевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; aapserbsky@yandex.ru

Information about the authors:

Yury P. Sivolap, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; yura-sivolap@yandex.ru

Anna A. Portnova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Prospekt, Moscow, 119602, Russia; aapserbsky@yandex.ru

ГАМКергическая система – физиологическая роль и клиническое значение

О.Р. Есин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegessin@gmail.com

А.И. Маштакова¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, mashtakovaA@mail.ru

Р.Г. Есин^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

² Клиника оториноларингологии; 420059, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 12

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Работа представляет обзор литературы по базам данных elibrary.ru, КиберЛенинка, PubMed, Scopus и Google Scholar с ключевыми терминами «гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)», «агонисты ГАМК», «антагонисты ГАМК», «патофизиология ГАМК», «дети» и «подростки». Полученная информация проанализирована, систематизирована и представлена по трем разделам: общие аспекты ГАМК, патофизиология ГАМК и ГАМКергическая фармакология и терапия. В настоящее время идентифицированы три типа рецепторов ГАМК: два быстродействующих ГАМК-А и ГАМК-С и один медленнодействующий ГАМК-В. ГАМК является нейротрансмиттером и нейромодулятором автономной нервной системы, гормоном и трофическим фактором эндокринных органов, включая гипофиз, поджелудочную железу, надпочечники, матку, яичники, плаценту и яички. Нарушение ГАМК-сигналинга является патофизиологическим звеном заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных заболеваний (сахарный диабет, заболевания надпочечников и органы репродукции). ГАМК-система автономной нервной, эндокринной и иммунной систем интенсивно изучается для медикаментозного лечения функциональных нарушений этих систем. ГАМК действует не только как нейромедиатор: установлена ее роль как нейромодулятора, трофического фактора и иммуномодулятора, что делает ее многофункциональной молекулой. В неврологии ГАМКергические препараты используются для лечения пароксизмальных расстройств, в т. ч. периодических синдромов детского возраста, нарушений сна, осложнений алкоголизма, спастичности, острой и хронической боли, тревожных расстройств и депрессии. Авторы рассматривают терапевтические возможности аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида и его капсулированной формы (Анвифен) в лечении неврологических расстройств, и особенно в педиатрической практике. Ввиду ограничений по использованию антидепрессантов и анксиолитиков у детей и подростков, аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид является эффективным и безопасным препаратом выбора в педиатрической практике. Авторы приводят результаты клинических наблюдений эффективности и безопасности препарата.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота, аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид, органопротекция, нейропротекция, дети, подростки

Благодарности. Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан».

Для цитирования: Есин ОР, Маштакова АИ, Есин РГ. ГАМКергическая система – физиологическая роль и клиническое значение. *Медицинский совет.* 2025;19(3):118–126. <https://doi.org/10.21518/ms2025-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

GABAergic system – physiological role and clinical significance

Oleg R. Esin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegessin@gmail.com

Aleksandra I. Mashtakova¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, mashtakovaA@mail.ru

Radiy G. Esin^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

¹ Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Otorhinolaryngology Clinic LLC; 12, Daur'skaya St., Kazan, 420059, Russia

³ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

This work presents a review of the literature using the elibrary.ru, CyberLeninka, PubMed, Scopus and Google Scholar databases with the key terms “Gamma-aminobutyric acid (GABA)”, “GABA agonists”, “GABA antagonists”, “GABA pathophysiology”, “children and adolescents”. The information obtained was analyzed, systematized and presented in three sec-

tions: general aspects of GABA, pathophysiology of GABA and GABAergic pharmacology and therapy. Currently, three types of GABA receptors have been identified: two fast-acting GABA-A and GABA-C and one slow-acting GABA-B. GABA is a neurotransmitter and neuromodulator of the autonomic nervous system, a hormone and trophic factor in endocrine organs, including the pituitary gland, pancreas, adrenal glands, uterus, ovaries, placenta and testes. Disturbance of GABA signaling is a pathophysiological link in diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, endocrine diseases (diabetes mellitus, diseases of the adrenal glands and reproductive organs). The GABA system of the autonomic nervous, endocrine and immune systems is being intensively studied for drug treatment of functional disorders of these systems. GABA acts not only as a neurotransmitter, its role as a neurohormone, trophic factor and immunomodulator has been established, which makes it a multifunctional molecule. In neurology, GABAergic drugs are used to treat paroxysmal disorders, including periodic syndromes of childhood, sleep disorders, complications of alcoholism, spasticity, acute and chronic pain, anxiety disorders and depression. The authors consider the therapeutic possibilities of aminophenylbutyric acid hydrochloride and its encapsulated form (Anvifen) in the treatment of neurological disorders and especially in pediatric practice. In view of the restrictions on the use of antidepressants and anxiolytics in children and adolescents, aminophenylbutyric acid hydrochloride is an effective and safe drug of choice in pediatric practice. The authors present the results of clinical observations of the drug's effectiveness and safety.

Keywords: gamma-aminobutyric acid, aminophenylbutyric acid hydrochloride, organ protection, neuroprotection, children, adolescents

Acknowledgements. The research was funded by the Tatarstan Academy of Sciences grant, which was provided to young candidates of science (postdoctorants) for the defense of doctorates, performance of research, and fulfilment of work obligations for scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan within the framework of the state program for scientific and technological development of the Republic of Tatarstan.

For citation: Esin OR, Mashtakova AI, Esin RG. GABAergic system – physiological role and clinical significance. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):118–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-106>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрансмиттеры – эндогенные химические вещества, секреция которых опосредует межнейрональное взаимодействие и взаимодействие нейронов с клетками-мишенями. Нарушение синтеза, секреции нейротрансмиттеров и их связывания с рецепторами является важным звеном патогенеза многих заболеваний и состояний. Одним из ключевых нейротрансмиттеров является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Настоящая работа представляет обзор литературы по базам данных elibrary.ru, КиберЛенинка, PubMed, Scopus и Google Scholar с ключевыми терминами «ГАМК», «агонисты ГАМК», «антагонисты ГАМК», «патофизиология ГАМК», «дети и подростки». Полученная информация была проанализирована, систематизирована и представлена по трем разделам: общие аспекты ГАМК, патофизиология ГАМК и ГАМКергическая фармакология и терапия.

ГАМК КАК МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ НЕЙРОМЕДИАТОР

ГАМК является наиболее важным тормозным медиатором головного мозга, играющим ключевую роль в регуляции и функционировании многих корковых и подкорковых цепей. Нарушения ГАМКергической передачи могут иметь решающее значение в развитии многих патологий, а ГАМКергическая функция является ключевой мишенью многих терапевтических стратегий.

ГАМК является основным тормозным нейромедиатором постнатального периода и обнаруживается во всей центральной нервной системе, главным образом

в интернейронах. ГАМКергические нейроны являются частью обширных нервных цепей коры головного мозга, гиппокампа, лимбической системы, обонятельной луковицы, базальных ганглиев, мозжечка, таламуса, гипоталамуса, ядер ствола головного мозга и гипофиза. Фермент глутаматдекарбоксилаза (GAD), кофактором которого является пиридоксальфосфат (витамин B6), участвует в синтезе ГАМК, катализируя декарбоксилирование глутамата. GAD обнаружена в значительной части интернейронов и в ненервных тканях (печень, поджелудочная железа и почки) [1]. Синтезированная ГАМК депонируется в везикулах, которые в дальнейшем транспортируются к пресинаптическим окончаниям нейронов [2].

В настоящее время идентифицированы три типа рецепторов ГАМК: два быстродействующих ГАМК-A и ГАМК-C и один медленнодействующий ГАМК-B [3]. Рецепторы ГАМК-A и ГАМК-C ионотропные, рецептор ГАМК-B связан с G-белком. Рецепторы хлорид-проницаемых ионных каналов ГАМК-A и ГАМК-C опосредуют быструю нейротрансмиссию, а метаболотропный рецептор ГАМК-B обеспечивает медленный эффект [4].

Помимо общепризнанной функции главного церебрального тормозного медиатора изучается роль ГАМК в периферической нервной и эндокринной системах. ГАМК является нейротрансмиттером и нейромодулятором автономной нервной системы, гормоном и трофическим фактором эндокринных органов, включая гипофиз, поджелудочную железу, надпочечники, матку, яичники, плаценту и яички. Нарушение ГАМК-сигналинга является патофизиологическим звеном эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания надпочечников и органы репродукции. В современной литературе

указывается, что ГАМК-система автономной нервной, эндокринной и иммунной систем остается почти не изученной для диагностики и медикаментозного лечения [5]. ГАМК действует не только как нейромедиатор, установлена ее роль как нейрогормона, трофического фактора и иммуномодулятора, что делает ее многофункциональной молекулой [6].

Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что ГАМК представляет собой универсальную молекулу, которая является ключевым тормозным нейромедиатором в развитии и функционировании нервной системы, но может выполнять и другие задачи в нервных тканях в качестве либо нейрогормона, либо нейроиммунотропного фактора. Это делает ГАМК одной из фундаментальных молекул нейроиммунноэндокринной системы, которая может стать потенциальной терапевтической мишенью для лечения большого числа патологий, связанных с этой системой.

ГАМК И СОН

Сон – сложное явление, которое, вызывая ограничение активности нейронов, способствует детоксикации (глимфатическая система) и восстановлению на клеточном уровне. Сон является частью фундаментального биологического цикла «сон – бодрствование», общего для многих биологических видов. Глутамат, норадреналин, серотонин и гистамин участвуют в работе активирующих цепей (бодрствования), эндорфины, ацетилхолин и ГАМК активируют тормозные цепи. ГАМК, вероятно, участвует как в быстром, так и в медленном сне [7, 8].

Качество и количество сна является определяющим фактором качества бодрствования. Краткосрочные последствия инсомнии включают повышенную реакцию на стрессоры, соматическую боль, снижение качества жизни, эмоциональный стресс и расстройства настроения, дефицит когнитивных функций, памяти и работоспособности. Долгосрочные последствия нарушения сна у здоровых людей включают артериальную гипертензию, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, проблемы с весом, метаболический синдром, СД2 и колоректальный рак [9–11].

Инсомния зачастую ускользает от внимания практикующих врачей, особенно в педиатрии, хотя установлено, что нарушение сна влияет на психосоциальное здоровье подростков, успеваемость в школе и поведение. У каждого пятого ребенка раннего возраста и подростков в общей популяции наблюдается инсомния. Распространенность инсомнии достигает пика у девочек в возрасте 11–12 лет и связана, возможно, с гормональными изменениями периода полового созревания [12, 13]. Эпизодическая инсомния является фактором риска хронической инсомнии, т. е. инсомния требует пристального клинического внимания, в т. ч. у детей и подростков [14].

Магнитно-резонансная спектроскопия показала низкий уровень ГАМК в передних отделах поясной извилины и префронтальной коры у пациентов с уменьшением продолжительности сна [15]. Модулирующий эффект, который

ГАМК может оказывать на глимфатическую систему, имеет терапевтическое значение при нарушениях сна и нейродегенеративных состояниях, ассоциированных с глимфатической дисфункцией [16]. Установлена двунаправленная патогенетическая связь между болезнью Паркинсона и нарушениями сна, которые могут быть обусловлены дисрегуляцией ГАМКергической трансмиссии [17].

ГАМК В НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ

Содержание ГАМК в β -клетках у пациентов с СД1 и СД2 снижается, что коррелирует с тяжестью заболевания. У лиц с генетической недостаточностью ГАМК-А-рецепторов значительно снижается число β -клеток поджелудочной железы и секреция инсулина. В экспериментальной модели сахарного диабета ГАМК подавляет апоптоз и стимулирует регенерацию β -клеток, повышает продукцию инсулина, что делает целесообразным восполнение дефицита ГАМК при сахарном диабете. Синергия ГАМК и гипогликемических препаратов открывает новые возможности комплексного лечения СД2 [18].

Показана эффективность ГАМК и при СД1 в снижении инсулинорезистентности печени у родителей и потомков за счет влияния на инсулиновый сигналинг в печени и пути глюконеогенеза [19, 20].

Интенсивно изучается роль ГАМК в щитовидной железе, яичниках и семенниках, тимусе, однако эти результаты нуждаются в дальнейшей систематизации и углублении [21].

ГАМК КАК ИММУНОМОДУЛЯТОР

ГАМК может синтезироваться, депонироваться и секретироваться клетками иммунной системы. Макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы ГАМК-А и В, GAD и транспортеров ГАМК. Активация рецепторов ГАМК на ненервном уровне требует гораздо более низких концентраций, чем в нервной системе. ГАМК может модулировать активность иммунной системы, активируя или ингибируя секрецию цитокинов, уменьшая пролиферацию Т-клеток и влияя на их миграцию. На животных моделях показано, что снижение экспрессии GAD увеличивает пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов [2, 22].

ГАМК играет роль в патогенезе рассеянного склероза, СД1, ревматоидного артрита, астмы и сепсиса. Установлено снижение уровня ГАМК сыворотки крови у пациентов с рассеянным склерозом. На моделях ревматоидного артрита и ожирения введение ГАМКергических агентов снижало воспалительную реакцию [2]. Высказано предположение, что при СД1 разрушение β -клеток может быть опосредовано провоспалительной и цитотоксической активностью Т-клеток, что коррелирует со снижением ГАМКергической функции, а GAD может становиться аутоантигеном [23]. ГАМК играет важную роль в таких состояниях, как сепсис, когда массивное высвобождение цитокинов может привести к быстрому ухудшению состояния пациента [2]. Продукция ГАМК респираторным эпителием

может быть защитным фактором при бронхиальной астме, облегчая ее течение [24].

Интраназальное применение агонистов ГАМК снижает гиперпродукцию носовой слизи, индуцированную аллергенами [25]. Рецепторы ГАМК-В играют важную роль в ингибировании бронхоспазма, стимулируемого ацетилхолином или цитокинами, агонисты ГАМК-В-рецепторов могут оказывать защитный эффект при астме [26, 27].

Реализация иммуномодулирующего действия ГАМК опосредуется центральными и периферическими механизмами, обеспечивая защитный эффект ГАМК в условиях иммунного дисбаланса (стресс-протекторный эффект) [28].

ГАМК И СТАРЕНИЕ

Одним из факторов, который может способствовать функциональному ухудшению у здоровых пожилых людей, является снижение уровня ГАМК [29]. В настоящее время появилось достаточно данных о том, что позитивное влияние физического тренинга на когнитивные функции у пожилых опосредуется активацией ГАМК-системы [30]. У старых животных ГАМК после 6 нед. введения значительно улучшала сенсорно-моторные и когнитивные функции, уменьшала негативные структурные изменения в гиппокампе и соматосенсорной коре головного мозга [31].

ГАМК И НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Секреторная функция желудочно-кишечного тракта модулируется ГАМК, которая снижает влияние блуждающего нерва и тем самым секрецию желудочной кислоты, опосредованную ацетилхолином, что значительно снижает риск стресс-индуцированных язв. ГАМК, являясь медиатором интернейронов кишечника, модулирует моторику кишечника и функцию слизистой оболочки. Кишечная ГАМК может способствовать гормональной и паракринной передаче сигналов. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта при нарушении кишечной ГАМКергической системы представляет собой новую мишень для фармакологического воздействия [32, 33].

Агонист ГАМК-В баклофен показал эффект ускорения опорожнения желудка на моделях замедленного опорожнения желудка, индуцированного дипирином [34]. Подобным образом теория оси «мозг – кишечник» открывает возможность воздействия на микробиоту для модификации аффективных и/или когнитивных расстройств [35–37]. ГАМК является медиатором, связывающим микробиоту кишечника и психическое здоровье, включая тревогу, депрессию, стресс, эпилепсию, расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [38].

Установлено, что ГАМК действует как передатчик в некоторых мезентериальных нейронах, а слизистая оболочка желудка также является одним из мест действия ГАМК [39]. ГАМКергическая система ядра

одиночного тракта осуществляет контроль антрального отдела, ГАМКергическая передача сигналов определяет базальное (в покое) состояние тонуса желудка и фазических сокращений [40].

ГАМКергические средства могут стать перспективным методом профилактики и лечения эрозивных поражений желудка, связанных со стрессорами [41]. Установлен гастропротективный эффект ГАМК при индуцированной этанолом язве желудка [42]. В настоящее время для профилактики рецидивов язвы желудка обоснованно рассматриваются нейротропные препараты (антидепрессанты и нейролептики), которые, однако, оказывают в ряде случаев серьезные нежелательные эффекты [43, 44].

ГАМК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

ГАМК и ее аналоги угнетают высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора, снижают активность перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов, предупреждают нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях миокарда, оказывают антиангинальный и антиаритмический эффект, способствуют сохранению функциональных резервов сердца при стрессорных воздействиях [45].

Накапливается материал о действенном кардиопротективном и антиаритмическом влиянии агонистов ГАМК-рецепторов после инфаркта миокарда, а механизм антиаритмогенного эффекта включает контроль как симпатической активности, так и иммунного ответа в поврежденном миокарде [46–48].

Токсичное действие этанола на сердце проявляется снижением сократительных свойств миокарда. Структурные аналоги ГАМК предотвращают повреждающее действие алкоголя, о чем свидетельствуют более высокие показатели скорости сокращения, скорости расслабления и левожелудочкового давления в опытных группах животных по сравнению с контрольной. Один из кардиопротективных механизмов ГАМК – ограничение симпатического влияния на миокард, что сохраняет его функциональные резервы [49].

ГАМК И ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Судорожный синдром – полиэтиологичное явление, при котором снижается или прекращается ГАМКергическое торможение нейронов. В гиппокампе пациентов с эпилепсией снижается экспрессия переносчика ГАМК с увеличением содержания ГАМК в синаптической щели, в ответ происходит интернализация ГАМК-рецепторов в цитоплазму (даун-регуляция) и уменьшение их количества на клеточной мембране, что снижает ответ на ГАМК и усиливает действие возбуждающих нейротрансмиттеров [50].

Тревога и депрессия часто возникают одновременно у одного пациента. Снижение ГАМКергического тонуса может опосредовать как тревожное расстройство, так и большую депрессию [51]. Функциональная МРТ головного мозга пациентов с депрессией показала более низкие

уровни ГАМК в коре, а на экспериментальных моделях обнаружено, что снижение экспрессии рецепторов ГАМК-А ассоциировано с тревожным паттерном поведения. ГАМК также участвует в патогенезе панического расстройства наряду с серотином и дофамином [52, 53].

Нейробиологические эффекты алкоголизма (острая и хроническая интоксикация, судорожные эпизоды, психотические состояния, синдром Вернике – Корсакова и фетальный алкогольный синдром) являются проявлением воздействия ГАМКергического агониста этанола на глутаматергическую систему. Острое потребление этанола облегчает ГАМКергическую передачу (за счет увеличения проводимости хлора через рецептор ГАМК) и ингибирует глутаматергическую функцию (за счет снижения катионной проводимости через NMDA-рецептор). Парадоксально, но развитие толерантности, связанное с хроническим употреблением этанола, приводит к снижению ГАМКергической функции и повышению глутаматергической активности. Длительное ингибирование этанолом NMDA-рецептора приводит к развитию сверхчувствительности, а острая отмена этанола вызывает заметное повышение активности нейронов дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем, что может привести к глутаматной эксайтотоксичности [54].

Для лечения спастичности традиционно используется агонист ГАМК-В баклофен: менее успешно в таблетированном виде, более успешно – при интратекальном введении [55]. ГАМК и ее рецепторы присутствуют в цепях, отвечающих за восприятие и реакцию на ноцицептивные стимулы. Антиноцицептивный эффект агонистов ГАМК был продемонстрирован на разных экспериментальных моделях, а снижение ГАМКергического торможения в ноцицептивных цепях ассоциировано с хронической болью [56, 57]. Однако использование ГАМКергических агентов в качестве анальгетиков ограничено, поскольку реакция варьирует в зависимости от типа боли и длительности, а не всегда желательным сопутствующим эффектом является седация. Для контроля боли используют баклофен, диазепам, пентобарбитал, нейростероиды, производные прогестерона.

Рецепторы ГАМК являются одними из самых распространенных и хорошо изученных мишеней фармакологических средств, к которым относятся бензодиазепины и анксиолитики, барбитураты, антиконвульсанты, эндогенные и синтетические нейростероиды и общие анестетики. Нарушение ГАМКергического торможения играет значимую патогенетическую роль в депрессии, тревоге, послеродовой депрессии, предменструальном дисфорическом расстройстве и шизофрении, а ГАМКергические препараты оказывают позитивный эффект при этих состояниях [58].

ГАМКЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Согласно п. 2 ст. 7 Федерального закона от 21.11.2011 г. №323-ФЗ (ред. от 28.12.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», дети

независимо от их семейного и социального благополучия подлежат особой охране, включая заботу об их здоровье и надлежащую правовую защиту в сфере охраны здоровья, и имеют приоритетные права при оказании медицинской помощи¹.

Важным клиническим фактом является то, что ГАМК-дефицитные состояния (тревожные расстройства) дебютируют в детском и подростковом возрасте, оставаясь зачастую без должной диагностики и адекватного лечения. В повседневной клинической практике эти расстройства маскируются диагнозами, производными от «вегетативная дисфункция» и «астенический синдром».

Тревожные расстройства являются наиболее распространенными эмоциональными расстройствами у детей и подростков, от которых страдает 1 из 12 детей и 1 из 4 подростков. По другим оценкам, более чем у 7% подростков в возрасте от 13 до 17 лет выявляется тревожность, а у 36% детей с поведенческими проблемами обнаруживается тревожное расстройство. Систематический обзор исследований, проведенных в 27 странах, показывает, что распространенность тревожных расстройств у детей во всем мире составляет 6,5%. В США почти каждый двенадцатый ребенок в возрасте от 3 до 17 лет страдает тревогой. По оценкам Национального института психического здоровья США, распространенность тревожных расстройств у подростков 13–18 лет составляет 1 из 4, а распространенность тяжелой тревоги составляет 1 из 17. Показатели распространенности составляют примерно 20% для специфических фобий, 9% для социального тревожного расстройства, 8% для тревожного расстройства разлуки и по 2% для агорафобии, панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства [59–63]. По данным отечественных авторов, тревожные расстройства достаточно часто встречаются у детей и подростков [64].

ГАМК-система оказывает влияние на многие патофизиологические механизмы, которые играют роль в возникновении тревоги, а агонисты ГАМК-рецепторов являются эффективными средствами для лечения тревожного расстройства и инсомнии [58, 65, 66].

В зарубежной практике лечение тревожных расстройств у детей и подростков включает когнитивно-поведенческую терапию, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, эсциталопрам – препараты первой линии) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [67, 68]. В Российской Федерации противопоказанием к назначению флуоксетина и эсциталопрама является детский возраст до 18 лет, сертралина – также возраст до 18 лет, за исключением обсессивно-компульсивных расстройств (разрешен с 6-летнего возраста).

Таким образом, выбор препарата для лечения расстройств адаптации, тревожного расстройства и коморбидных состояний (например, головная боль напряжения, эпизодические синдромы детского возраста) должен

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.

основываться на эффективности и безопасности, разрешении для использования у детей. Патогенез тревожного расстройства является предметом обсуждения и включает генетические, средовые и культуральные факторы. Одной из перспективных современных стратегий лечения тревожного расстройства является назначение агонистов ГАМК, являющейся одним из ключевых компонентов стресс-лимитирующей системы [69].

Таким требованиям отвечает успешно используемый уже более 60 лет в отечественной медицинской практике аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид. Одной из наиболее оптимальных форм препарата является Анвифен, выпускаемый в капсулах, содержащих препарат в виде порошка. Несомненным достоинством этой формы (Анвифен) является наличие трех дозировок в капсулах: 250 мг (взрослым и детям старше 14 лет, максимальная суточная дозировка 2500 мг), 125 и 50 мг (у детей до 8 лет), позволяющее легко подбирать эффективную дозу. Суточная доза у детей от 3 до 8 лет – 300 мг, от 8 до 14 лет – 750 мг.

Анвифен также является эффективным препаратом для лечения дезадаптационных синдромов и тревожного расстройства с коморбидными нарушениями у взрослых [70–73].

Анвифен показал высокую эффективность при лечении дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения [74, 75], при тиках [76], постинфекционной и посттравматической церебрастении [77], которые проявлялись снижением толерантности к интеллектуальным нагрузкам, инсомнией, эмоциональной лабильностью. Во всех исследованиях Анвифен зарекомендовал себя как эффективный и обладающий хорошей переносимостью

препарат. Важной особенностью этой формы выпуска (в капсулах) для педиатрической практики является возможность растворить содержимое капсулы (порошок) в воде или соке, что облегчает прием препарата [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГАМКдефицитарные состояния являются частой клинической ситуацией, которые из-за полиморфизма проявлений, к сожалению, не расцениваются должным образом, а трактуются как органическая соматическая патология с назначением соответствующей органонаправленной, но не нейротропной терапии. Активация ГАМКергического звена стресслимитирующей системы головного мозга рассматривается как один из перспективных методов профилактики и лечения заболеваний, связанных с нейрогенным и психогенным факторами [79]. ГАМКдефицитарные состояния не являются исключительно проблемой взрослых пациентов – они дебютируют в детском возрасте, когда необходимо начинать их лечение для снижения риска хронизации как неврологической, так и соматической патологии. Арсенал ГАМКергических препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, позволяет сделать выбор препарата в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации. Одним из эффективных и безопасных препаратов этого ряда является структурный аналог ГАМК – аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид и Анвифен как форма, позволяющая удобно титровать препарат у детей и взрослых, в т. ч. используя и быстродействующий вариант приема препарата. 

Поступила / Received 28.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

- Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med*. 2021;246(9):1069–1083. <https://doi.org/10.1177/1535370221989263>.
- Vargas RA. The GABAergic System: An Overview of Physiology, Physiopathology and Therapeutics. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother*. 2018;3:142. <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2018/142>.
- Gladkevich A, Korf J, Hakobyan VP, Melkonyan KV. The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci*. 2006;124(1-2):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2005.11.002>.
- Frolund B, Ebert B, Kristiansen U, Liljefors T, Krogsgaard-Larsen P. GABA(A) receptor ligands and their therapeutic potentials. *Curr Top Med Chem*. 2002;2(8):817–832. <https://doi.org/10.2174/1568026023393525>.
- Hepsonali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2020;14:923. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923>.
- Tian J, Kaufman DL. The GABA and GABA-Receptor System in Inflammation, Anti-Tumor Immune Responses, and COVID-19. *Biomedicines*. 2023;11(2):254. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020254>.
- Chebib M, Hanrahan JR, Mewett KN, Duke RK, Johnston GAR. Ionotropic GABA Receptors as Therapeutic Targets for Memory and Sleep Disorders. *Annu Rep Med Chem*. 2004;39:13–23. [http://doi.org/10.1016/s0065-7743\(04\)39002-0](http://doi.org/10.1016/s0065-7743(04)39002-0).
- Ковальзон ВМ, Долгих ВВ. Регуляция цикла бодрствование – сон. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):316–322. <http://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>.
- Koval'zon VM, Dolgikh VV. Regulation of sleep – wakefulness cycle. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2016;21(6):316–322. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>.
- Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:151–161. <https://doi.org/10.2147/NSS.S134864>.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59–69. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005>.
- Пизова НВ. Инсомния у лиц пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2016;(17):34–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-34-37>.
- Pizova NV. Insomnia in elderly persons. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):34–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-34-37>.
- Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med*. 2014;15(1):91–95. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.787>.
- Кельмансон ИА. Личностная тревожность, ситуативная тревога, симптомы инсомнии и их влияние на дневное функционирование у девочек-подростков. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(5-2):66–71. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412405266>.
- Kelmanson IA. Trait and state anxiety, symptoms of insomnia and their influence on daytime functioning in adolescent girls. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(5-2):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412405266>.
- Falch-Madsen J, Wichstrøm L, Pallesen S, Steinsbekk S. Prevalence and stability of insomnia from preschool to early adolescence: a prospective cohort study in Norway. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000660. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000660>.
- Park S, Kang I, Edden RAE, Namgung E, Kim J, Kim J. Shorter sleep duration is associated with lower GABA levels in the anterior cingulate cortex. *Sleep Med*. 2020;71:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.018>.
- Tokatly Latzer I, Yang E, Afacan O, Arning E, Rotenberg A, Lee HHC et al. Glymphatic dysfunction coincides with lower GABA levels and sleep disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Sleep Res*. 2024;33(4):e14105. <https://doi.org/10.1111/jsr.14105>.

17. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, Elewa YHA, Al-Farga A, Aqlan F et al. Sleep disorders cause Parkinson's disease or the reverse is true: Good GABA good night. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(3):e14521. <https://doi.org/10.1111/cns.14521>.
18. Тюренков ИН, Файбисович ТИ, Бакулин ДА. Синергия в действии ГАМК и гипогликемических препаратов. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(4):61–69. <https://doi.org/10.14341/probl13257>.
Tyurenkov IN, Faibisovich TI, Bakulin DA. Synergistic effects of GABA and hypoglycemic drugs. *Problemy Endokrinologii.* 2023;69(4):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13257>.
19. Rabinovitch A, Koshelev D, Lagunas-Rangel FA, Kosheleva L, Gavra T, Schiöth HB, Levit S. Efficacy of combination therapy with GABA, a DPP-4i and a PPI as an adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol.* 2023;14:1171886. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1171886>.
20. Hosseini Dastgerdi A, Sharifi M, Soltani N. GABA administration improves liver function and insulin resistance in offspring of type 2 diabetic rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):23155. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02324-w>.
21. Мишунина ТМ. Компоненты гамкергической системы и ее функция в эндокринных железах. *Проблемы эндокринологии.* 2004;50(2):15–23. <https://doi.org/10.14341/probl11388>.
Mishunina TM. Components of the hamkerig system and its function in the endocrine glands. *Problemy Endokrinologii.* 2004;50(2):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl11388>.
22. Walsh JM, Bowery NG, Brown DA, Clark JB. Metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA) by peripheral nervous tissue. *J Neurochem.* 1974;22(6):1145–1147. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb04350.x>.
23. Bhat R, Axtell R, Mitra A, Miranda M, Lock C, Tsien RW, Steinman L. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(6):2580–2585. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915139107>.
24. Nayak AP, An SS. Anxiolytics for Bronchodilation: Refinements to GABAA Agonists for Asthma Relief. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;67(4):419–420. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0287ED>.
25. Forkuo GS, Nieman AN, Yuan NY, Kodali R, Yu OB, Zahn NM et al. Alleviation of Multiple Asthmatic Pathologic Features with Orally Available and Subtype Selective GABAA Receptor Modulators. *Mol Pharm.* 2017;14(6):2088–2098. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00183>.
26. Шелудько ЕГ, Наумов ДЕ. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020;(76):97–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-97-106>.
Sheludko EG, Naumov DE. GABA and its role in the regulation of the airway tone. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2020;(76):97–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-97-106>.
27. Nayak AP, An SS. Anxiolytics for Bronchodilation: Refinements to GABAA Agonists for Asthma Relief. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;67(4):419–420. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0287ED>.
28. Тюренков ИН, Самотруева НА, Серезникова ТА. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммуногенеза. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2011;74(11):36–42. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/436>.
Tyurenkov IN, Samotruева NA, Serezhnikova TK. GABA-ergic system and gaba-based drugs for regulation of immunogenesis. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2011;74(11):36–42. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/436>.
29. Zuppicchini MD, Hamlin AM, Zhou Q, Kim E, Rajagopal S, Beltz AM, Polk TA. GABA levels decline with age: A longitudinal study. *Imaging Neuroscience.* 2024;2:1–15. https://doi.org/10.1162/imag_a_00224.
30. Novak TS, McGregor KM, Krishnamurthy LC, Evancho A, Mammino K, Walters CE Jr et al. GABA, Aging and Exercise: Functional and Intervention Considerations. *Neurosci Insights.* 2024;19:26331055241285880. <https://doi.org/10.1177/26331055241285880>.
31. Тюренков ИН, Бакулин ДА, Смирнов АВ, Экова МР, Бисинбекова АИ, Снигур ГЛ и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фармакология.* 2023;11(3):211–227. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227>.
Tyurenkov IN, Bakulin DA, Smirnov AV, Ekova MR, Bisinbekova AI, Snigur GL et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2023;11(3):211–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227>.
32. Krantis A. GABA in the Mammalian Enteric Nervous System. *News Physiol Sci.* 2000;15:284–290. <https://doi.org/10.1152/physiolonline.2000.15.6.284>.
33. Bhargava KP, Gupta GP, Gupta MB. Central GABA-ergic mechanism in stress-induced gastric ulceration. *Br J Pharmacol.* 1985;84(3):619–623. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb16141.x>.
34. Collares EF, Vinagre AM. Effect of the GABAB agonist baclofen on dipyrone-induced delayed gastric emptying in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):99–104. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2005000100015>.
35. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry.* 2017;82(7):472–487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>.
36. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77–89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
37. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol.* 2016;26(5):366–372. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008>.
38. Braga JD, Thongngam M, Kumrungsee T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis. *NPI Sci Food.* 2024;8(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41538-024-00253-2>.
39. Jessen KR, Hills JM, Limbrick AR. GABA immunoreactivity and 3H-GABA uptake in mucosal epithelial cells of the rat stomach. *Gut.* 1988;29(11):1549–1556. <https://doi.org/10.1136/gut.29.11.1549>.
40. Gillis RA, Dezfuli G, Bellusci L, Vicini S, Sahibzada N. Brainstem Neuronal Circuitries Controlling Gastric Tonic and Phasic Contractions: A Review. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):333–360. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01084-5>.
41. Tropkaya NS, Gurman YV, Popova TS, Kanibolotsky AA. Gastroprotective Effect of GABA in Metabolic Stress. *Bull Exp Biol Med.* 2024;177(3):301–306. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06178-w>.
42. Xie M, Chen H, Nie S, Tong W, Yin J, Xie M. Gastroprotective effect of gamma-aminobutyric acid against ethanol-induced gastric mucosal injury. *Chem Biol Interact.* 2017;272:125–134. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.022>.
43. Saxena B, Singh S. Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers. *Pharmacol Rep.* 2011;63(6):1413–1426. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70705-8](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70705-8).
44. Saxena B, Krishnamurthy S, Singh S. Gastroprotective potential of risperidone, an atypical antipsychotic, against stress and pyloric ligation induced gastric lesions. *Chem Biol Interact.* 2011;190(2-3):155–164. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.02.002>.
45. Перфилова ВН, Тюренков ИН, Островский ОВ, Попова ТА, Мокроусов ИС, Шубникова ЕВ. Коррекция дисфункции митохондрий ГАМК-ергическими средствами. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2010;(3):21–23. Режим доступа: <https://journal.gbuvmnc.ru/files/uploads/journal/1286528507-bulletin-2010-3-762.pdf>.
Perfilova VN, Tyurenkov IN, Ostrovskiy OV, Popova TA, Mokrousov IS, Shubnikova EV. Mitochondrial dysfunction correction with GABAagents. *Volgogradskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal.* 2010;(3):21–23. (In Russ.) Available at: <https://journal.gbuvmnc.ru/files/uploads/journal/1286528507-bulletin-2010-3-762.pdf>.
46. Martins-Marques T. Cardioprotective role of GABA-B receptor activation on ventricular arrhythmia following myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2023;42(2):137–138. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2022.10.005>.
47. Liu Q, Li Y, Shi Y, Tan J, Yan W, Zhang J et al. The protective effect of gamma aminobutyric acid B receptor activation on sympathetic nerve remodeling via the regulation of M2 macrophage polarization after myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2023;42(2):125–135. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.10.011>.
48. Parsa H, Faghihi M, Kargar GA, Imani A. Acute sleep deprivation induces cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through reducing inflammatory responses: the role of central GABA-A receptors. *Gen Physiol Biophys.* 2018;37(3):345–352. https://doi.org/10.4149/gpb_2017049.
49. Кустова МВ, Прокофьев ИИ, Перфилова ВН, Музыко ЕА, Завадская ВЕ, Варламова СВ и др. Роль ингибирования iNOS в механизме кардиопротекторного эффекта новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты на модели острого алкогольного повреждения миокарда у крыс. *Биомедицинская химия.* 2023;69(2):112–124. <https://doi.org/10.18097/PBMC20236902112>.
Kustova MV, Prokofiev II, Perfilova VN, Muzyko EA, Zavadskaya VE, Varlamova SV et al. The role of iNOS inhibition in the mechanism of the cardioprotective effect of new GABA and glutamic acid derivatives in the model of acute alcoholic myocardial injury in rats. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2023;69(2):112–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20236902112>.
50. Perucca E, White HS, Bialer M. New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: II. Treatments in Clinical Development. *CNS Drugs.* 2023;37(9):781–795. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01025-4>.
51. Pehrson AL, Sanchez C. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:603–624. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S62912>.

52. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 2007;24(7):495–517. <https://doi.org/10.1002/da.20262>.
53. Felice D, Cryan JF, O'Leary OF. GABAB Receptors: Anxiety and Mood Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;52:241–265. https://doi.org/10.1007/7854_2020_171.
54. Roberto M, Varodayan FP. Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology*. 2017;122:85–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.013>.
55. de Sousa N, Santos D, Monteiro S, Silva N, Barreiro-Iglesias A, Salgado AJ. Role of Baclofen in Modulating Spasticity and Neuroprotection in Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2022;39(3-4):249–258. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7591>.
56. Benke D. GABAB Receptors and Pain. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;52:213–239. https://doi.org/10.1007/7854_2020_130.
57. Luo Y, Kusay AS, Jiang T, Chebib M, Balle T. Delta-containing GABAA receptors in pain management: Promising targets for novel analgesics. *Neuropharmacology*. 2021;195:108675. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108675>.
58. Thompson SM. Modulators of GABAA receptor-mediated inhibition in the treatment of neuropsychiatric disorders: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):83–95. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01728-8>.
59. Rapee RM, Creswell C, Kendall PC, Pine DS, Waters AM. Anxiety disorders in children and adolescents: A summary and overview of the literature. *Behav Res Ther*. 2023;168:104376. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2023.104376>.
60. Ghandour RM, Sherman LJ, Vladutiu CJ, Ali MM, Lynch SE, Bitsko RH, Blumberg SJ. Prevalence and treatment of depression, anxiety, and conduct problems in US children. *J Pediatr*. 2019;206:256–267.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.021>.
61. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345–365.
62. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripberger-Suhler J, Rockhill C. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(10):1107–1124. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>.
63. Kowalchuk A, Gonzalez SJ, Zoorob RJ. Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Am Fam Physician*. 2022;106(6):657–664. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521463>.
64. Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ, Заваденко АН, Шипилова ЕМ. Тревожные расстройства как коморбидные состояния при психоневрологических заболеваниях у детей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2024;124(7):56–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407156>.
65. Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE, Zavadenko AN, Shypilova EM. Anxiety disorders as comorbid conditions in neuropsychiatric diseases in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(7):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407156>.
66. Felice D, Cryan JF, O'Leary OF. GABAB Receptors: Anxiety and Mood Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;52:241–265. https://doi.org/10.1007/7854_2020_171.
67. Oishi Y, Saito YC, Sakurai T. GABAergic modulation of sleep-wake states. *Pharmacol Ther*. 2023;249:108505. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108505>.
68. Wehry AM, Beesdo-Baum K, Hennelly MM, Connolly SD, Strawn JR. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(7):52. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0591-z>.
69. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, Farah W, Morrow AS, Alsawas M, Barrionuevo P et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):992. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3036>.
70. Есин РГ, Есин ОР, Хакимова АР. Эффективная нейро- и органо- протекция – активация эндогенных механизмов саногенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):123–127. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-123-127>.
71. Есин РГ, Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин ОР, Малова ЛА, Алимбекова ЛР. Эффективность препарата Анвифен при лечении пациентов с синдромом постковидного «тумана в голове». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(8):101–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081101>.
72. Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Токарева НВ. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(2):58–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162158-61>.
73. Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Токарева НВ. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162158-61>.
74. Есин РГ, Есин ОР, Шамсутдинова РФ. Современные подходы к коррекции дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):106–112. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=344§ion=4204>.
75. Есин ОР, Шамсутдинова РФ. Current approaches to disadaptive (psychovegetative) disorders correction in children and adolescents with tension-type headache. *Pediatrics – Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):106–112. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=344§ion=4204>.
76. Зыков ВП, Комарова ИБ. Возможность использования аминотерминальной кислоты в практике детского невролога. *РМЖ*. 2013;24(7):1166–1168. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Vozmoghnosty_ispolzovaniya_aminofenilmaslyanoy_kisloty_v_praktike_detskogo_nevrologa.
77. Зыков ВП, Комарова ИБ. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *RMJ*. 2013;24(7):1166–1168. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Vozmoghnosty_ispolzovaniya_aminofenilmaslyanoy_kisloty_v_praktike_detskogo_nevrologa.
78. Лукушкина ЕФ, Карпович ЕИ, Чабан ОД. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *РМЖ*. 2014;3(3):228–231. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Aminofenilmaslyanaya_kislota_Anvifen_kliniko-farmakologicheskie_aspekty_i_opyt_primeneniya_v_detskoy_nevrologii/.
79. Лукшукина ЕФ, Карпович ЕИ, Чабан ОД. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *РМЖ*. 2014;3(3):228–231. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Aminofenilmaslyanaya_kislota_Anvifen_kliniko-farmakologicheskie_aspekty_i_opyt_primeneniya_v_detskoy_nevrologii/.
80. Есин ОР, Есин РГ, Хайруллин ИХ. Тревожные расстройства у детей и подростков с первичными головными болями: диагностика и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9-2):46–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209246>.
81. Есин ОР, Есин РГ, Хайруллин ИХ. Anxiety in children and adolescents with primary headaches: diagnosis and treatment options. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9-2):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209246>.
82. Каркищенко НН, Каркищенко ВН, Фокин ЮВ, Табокова ЛА, Алимкина ОВ, Борисова ММ. Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса по нормированным электрограммам мозга. *Биомедицина*. 2020;2(2):12–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>.
83. Karkischenko NN, Karkischenko VN, Fokin YuV, Taboyakova LA, Alimkina OV, Borisova MM. Between Cognition and Neuropathies: Neuroimaging of the Effects of GABAergic Modulation of the Hippocampus and Prefrontal Neocortex by Normalized Brain Electrograms. *Journal Biomed*. 2020;2(2):12–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – Р.Г. Есин**Концепция и дизайн исследования – Р.Г. Есин**Написание текста – О.Р. Есин, А.И. Маштакова**Сбор и обработка материала – О.Р. Есин, А.И. Маштакова**Обзор литературы – О.Р. Есин, А.И. Маштакова**Анализ материала – О.Р. Есин, А.И. Маштакова**Статистическая обработка – О.Р. Есин, А.И. Маштакова**Редактирование – Р.Г. Есин**Утверждение окончательного варианта статьи – Р.Г. Есин, А.И. Маштакова, О.Р. Есин***Contribution of authors:***Concept of the article – R. G. Esin**Study concept and design – R. G. Esin**Text development – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova**Collection and processing of material – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova**Literature review – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova**Material analysis – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova**Statistical processing – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova**Editing – R. G. Esin**Approval of the final version of the article – R. G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova, Oleg R. Esin***Информация об авторах:**

Есин Олег Радиевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; врач-невролог, Клиника оториноларингологии; 420059, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 12; olegesin@gmail.com

Маштакова Александра Игоревна, ординатор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; mashtakovaA@mail.ru

Есин Радий Германович, профессор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; radyesin@mail.ru

Information about the authors:

Oleg R. Esin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; Neurologist, Otorhinolaryngology Clinic LLC; 12, Daur'skaya St., Kazan, 420059, Russia; olegesin@gmail.com

Aleksandra I. Mashtakova, Clinical Resident of Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; mashtakovaA@mail.ru

Radiy G. Esin, Professor of Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; radyesin@mail.ru

Укус сколопендры в Крыму (клиническое наблюдение)

С.В. Юрьева¹, Г.В. Диденко^{1✉}, didenko.georgij@yandex.ru, Э.Ю. Молокова¹, Д.М. Султанова¹, А.С. Колбасенко¹, А.В. Лапшина², А.И. Юрьева³

¹ Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

² Усинская центральная районная больница; 169711, Россия, Республика Коми, Усинск, Больничный проезд, д. 2

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Сколопендры представляют собой наиболее известный род многоножек. Это самые крупные многоножки. Во всем мире было зарегистрировано несколько случаев отравления ядом сколопендр. Нами представлен клинический случай необычной реакции на укус сколопендры в Крыму с тяжелыми острыми неврологическими и суставными проявлениями и трудно диагностируемыми отдаленными осложнениями, где, несмотря на весь спектр оказанной медицинской помощи и активную тактику ведения, у пациентки из-за индивидуальных особенностей иммунитета, в том числе генетически обусловленных вследствие наличия ранее не диагностированной дисплазии соединительной ткани, развились аллергическая, а впоследствии и аутоиммунная патологии. На основании ретроспективного наблюдения было показано, как имеющийся у пациентки врожденный дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета поспособствовал развитию более отягощенной клинической картины на укус членистоногого, а непосредственно его яд выступил первоначально в качестве аллергического, а впоследствии аутоиммунного триггера. Был проведен обзор современной российской и зарубежной литературы о случаях укусов сколопендры, где демонстрируются возможные осложнения, связанные с действием яда. Даны рекомендации врачам первичного звена по тактике ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: сколопендра, укус сколопендры, яд сколопендры, отравление, артрит

Для цитирования: Юрьева СВ, Диденко ГВ, Молокова ЭЮ, Султанова ДМ, Колбасенко АС, Лапшина АВ, Юрьева АИ. Укус сколопендры в Крыму (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2025;19(3):128–133. <https://doi.org/10.21518/ms2025-021>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Scolopendra bite in Crimea (clinical observation)

Svetlana V. Yurieva¹, Georgiy V. Didenko^{1✉}, didenko.georgij@yandex.ru, Elina Yu. Molokova¹, Diana M. Sultanova¹, Aleksandra S. Kolbasenko¹, Anna V. Lapshina², Anastasia I. Yureva³

¹ Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia

² Usinsk Central District Hospital; 2, Bolnichnyi Proezd, Usinsk, Komi Republic, 169711, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Scolopendrae represent the best-known genus of centipedes. They are the largest centipedes. There were several reported cases of scolopendra venom poisoning around the world. We report a clinical case of an unusual reaction to a scolopendra bite in Crimea, accompanied by severe acute neurological and articular manifestations and hard-to-diagnose delayed sequela. Despite the full range of medical care provided and active management strategy, the female patient developed allergic and subsequently autoimmune pathologies due to individual immune characteristics, including genetic ones caused by the presence of previously undiagnosed connective tissue dysplasia. The retrospective observation showed how the female patient's congenital imbalance between humoral and cellular components of the immune system contributed to the more aggravated clinical picture that developed as reaction to the arthropod bite, and it was its venom that initially acted as an allergic, and subsequently as an autoimmune trigger. A review of modern Russian and foreign literature on cases of scolopendra bites was performed. This review highlighted possible complications associated with the effects of the venom. Recommendations on the management strategies for such patients are provided to primary care physicians.

Keywords: scolopendra, scolopendra bite, scolopendra venom, poisoning, arthritis

For citation: Yurieva SV, Didenko GV, Molokova EYu, Sultanova DM, Kolbasenko AS, Lapshina AV, Yureva AI. Scolopendra bite in Crimea (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-021>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Многоножки – это членистоногие, принадлежащие к классу *Chilopoda*, которые чаще встречаются в тропических и субтропических странах. Однако в последнее время фиксируются случаи укусов многоножек на территории Российской Федерации. В мире насчитывается около 3 500 видов многоножек [1]. Сколопендры – самые крупные многоножки. Эти членистоногие используют свой яд, чтобы парализовать добычу перед употреблением в пищу. Данный вид имеет клиническое значение, поскольку есть опасность укуса человека. Яд состоит из смеси цитотоксинов, нейротоксинов, пептидов, ферментов (фосфолипазы A2, металлопротеиназ, протеиназ, транспептидаз и т. д.), которые вызывают различные симптомы [2]. Реакция на компоненты яда сколопендры индивидуальна и зависит от многих факторов, в том числе особенностей иммунной системы [3]. В данной работе мы представляем клинический случай укуса сколопендры на территории Российской Федерации, чтобы привлечь внимание медицинских работников к таким пациентам.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

40-летнюю женщину в сентябре 2015 г. во время отдыха в Крыму укусила самка крымской кольчатой сколопендры в основание 5-го пальца правой кисти, после которого местно развился отек мягких тканей с гиперемией, сильным зудом в области укуса, а также двусторонний отек голеней. Врач местного медицинского пункта не извлек форципул, оставленный сколопендрой в ране, что, согласно данным литературы, необходимо делать, а только обработал рану местно. В течение 1 мес. у пациентки нарастала неврологическая симптоматика: правосторонний гемипарез и гемигипестезия с нарушением стула, явления менингизма – гиперестезия (светобоязнь, гипераккузия), общемозговой синдром (постоянная головная боль, тошнота и периодически рвота на пике головной боли, не приносящая облегчения, головокружение), воспалительный суставной синдром с вовлечением коленных суставов, субфебрилитет с мышечными болями, ознобом, чувством разбитости, выпадение волос, на фоне тяжести состояния – вторичная аменорея в течение 1 мес. Данные проявления сохранялись в течение 4 мес., во время которых пациентка наблюдалась в медико-санитарной части МВД, где нет доступа к данным ее амбулаторной карты. В качестве лечения, со слов, получала антибиотики и антигистаминные препараты с положительной динамикой. Состояние было расценено как проявление острой инсектоидной аллергии на укус сколопендры. В декабре 2015 г. на фоне проводимой терапии наблюдалось значительное улучшение. На этом контроль острой реакции организма на укус сколопендры был прекращен. В период с 2016 по 2017 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращалась.

В мае 2017 г. впервые обнаружила появление на месте старого укуса узловатого уплотнения, со временем увеличивающегося в размерах. Пациентка была обследована, установили диагноз «синовиома в основании мизинца правой руки», которая предположительно сформировалась из-за оставленного в ране форципула. В октябре была направлена на иссечение. Во время прокола образования – жгучая боль и на ее фоне эпизод кратковременной потери сознания. В течение следующих 2–3 дней после инцидента эпизоды судорог в нижних конечностях, боли в суставах, фебрилитет до 38 °С, потливость, утомляемость, головная боль, в дальнейшем – присоединение жалоб на общую слабость, сохранение и нарастание головных болей (постоянные, диффузного характера), периодически ощущение сердцебиения и колющих болей под левой грудью без четкой связи с нагрузкой, постоянные суставные боли воспалительного характера в коленных, голеностопных суставах и крестцово-поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся во вторую половину ночи и в покое, по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 3 балла, субфебрилитет до 37,3 °С в вечернее время. Ухудшение своего состояния расценивает и описывает как схожее с таковым 2 года назад после укуса сколопендры.

С целью контроля состояния и лечения пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, где поначалу выставили диагноз «недифференцированный артрит». В качестве лечения с октября по декабрь 2017 г. получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и витамины группы В – без положительной динамики. Затем ревматологом проводился дифференциальный диагноз с серонегативным ревматоидным артритом (который специалисты не связывали с укусом сколопендры), а также с реактивным артритом на фоне персистирующей множественной инфекции, по поводу которой врачами разных специальностей назначалось множество курсов антибиотикотерапии: на период с 2017 по 2023 г. у пациентки в анамнезе *Hp*-ассоциированный хронический гастрит, дважды эрадикация, эшерихиоз, перенесенный иерсиниоз, хронический инфекционный илеоколит; вагинит, хронический цервицит (в посеве из ц/канала – *E. coli*, *E. faecalis*), хронический цистит; тонзиллит, ринофарингит, носительство *S. aureus* и *S. viridans* в ротоглотке, трижды перенесенный COVID-19; а также как осложнение частой антибиотикотерапии – носительство грибов рода *Candida* в кишечнике, кандидомикоз кожи век, ушей, орофарингеальный кандидоз в 2023 г.). С 25 декабря 2017 г. ревматологом по поводу воспалительного суставного синдрома была инициирована гормонотерапия преднизолоном (от рекомендуемого метотрексата отказалась) в дозировке 30 мг/сут с последующим снижением дозы в течение 4 мес. и полной отменой в апреле 2018 г. В дальнейшем симптомы сохранялись и прогрессировали, с 17 ноября по 30 ноября 2020 г. была обследована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой – данных о наличии какого-либо аутоиммунного заболевания обнаружено не было. До этого времени активно подозревалась инфекционная

этиология, однако затем также исключена ввиду отсутствия соответствующей клиники и прогрессирования суставного синдрома несмотря на несколько курсов антибиотиков (в течение этого периода периодически выявлялись положительные результаты реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) и иммуноферментного анализа (ИФА) с колебаниями уровня антител на некоторые кишечные инфекции и зоонозы в сочетании с диспепсическим синдромом, при этом в крови – выраженная гипергаммаиммуноглобулинемия и эозинофилия). В качестве лечения вплоть до 2022 г. получала лишь симптоматическую терапию: НПВС, курсы плазмафереза (всего 4 за это время), антидепрессанты и наркотические анальгетики с незначительным временным положительным эффектом, активно наблюдалась у невролога по поводу ежедневных головных болей, сопровождаемых тошнотой и периодически рвотой, а также у терапевта и ревматолога. Среди жалоб в 2022–2023 гг.: присоединение утренней скованности в спине более 30 мин со значительным затруднением пробуждения (вставала с кровати с опорой, этапно из-за слабости и выраженных болей в спине), уменьшающейся после физических упражнений, затруднение движения с ограничением работоспособности, сохранение болевого синдрома в суставах (ВАШ 5 баллов) и субфебрилитета в вечерние часы.

В динамике по данным МРТ (от 2021, 2022, 2023 гг.) ухудшение состояния: левосторонний сакроилеит с отеком и расширением суставных щелей, генерализованный остеоартроз с поражением тазобедренных, коленных и обоих височно-нижнечелюстных суставов с подвывихом слева, а также суставов позвоночника с многочисленными тендинитами, синовиитами, менискитами, бурситами без специфических изменений. С учетом выраженной клиники и развившихся рентгенологических изменений диагноз был пересмотрен и выставлен: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева): сакроилеит по данным МРТ от 2021, 2022, 2023 гг., поражение позвоночника (боли воспалительного ритма, ограничение движения, перенесенный спондилит по данным МРТ), шейная лимфоаденопатия, полиартрит с поражением левого голеностопного и левого тазобедренного сустава, обоих височно-нижнечелюстных суставов, мелких суставов кистей обеих рук, энтезиты, тендиниты, синовииты, менискиты, бурситы; активность высокая (BASDAI = 4,2), ФК 1-й ст.

Таким образом, диагноз «аутоиммунное воспалительное заболевание» был поставлен лишь в 2023 г., спустя 5 лет после дебюта, на момент которого пациентке было 44 года. При этом клинически имеется четкая связь между укусом сколопендры и появлением первых суставных симптомов. Учитывая аксиальный характер поражения и высокую клинико-лабораторную активность сразу после установления диагноза, была инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (цертолизумаба пэгол). В настоящее время на фоне лечения пациентка отмечает уменьшение выраженности болевого синдрома.

Из сопутствующих хронических заболеваний у пациентки с 2020 г. были выявлены бронхиальная астма смешанной формы легкой степени тяжести; персистирующий аллергический риноконъюнктивит; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; эрозивный эзофагит стадии В; с 2023 г. эрозивная гастропатия, лекарственно индуцированная. В аллергологическом анамнезе с детства – бытовая, эпидермальная, пыльцевая и инсектоидная аллергия. Пациентка дополнительно обследовалась у травматолога-ортопеда, кардиолога, гематолога и гастроэнтеролога, были выявлены гипермобильность суставов, аневризма селезеночной артерии (стенотирована 19.10.2022 г.), аневризма межпредсердной перегородки, дополнительная трабекула в полости левого желудочка, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пролапс митрального клапана, геморрагический синдром. В 2024 г. данные проявления были квалифицированы как симптомы врожденной недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), по поводу которой пациентка в настоящее время наблюдается в клинике редких заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире было зарегистрировано несколько случаев отравления ядами сколопендр, которые протекали преимущественно доброкачественно, хотя с довольно болезненным синдромом. Большинство случаев отравления ядом многоножек характеризуются временными симптомами, для исчезновения которых может потребоваться несколько дней. Местные симптомы укуса и проникновения яда включают локализованную жгучую боль, эритему, отек, лимфангит/лимфаденит, парестезии [4, 5], а также локальный некроз кожи, который может возникнуть в месте отравления в течение нескольких недель после укуса, но редко становится обширным и заживает самопроизвольно. В небольшом количестве случаев после укусов сколопендр сообщалось о некротических инфекциях мягких тканей, которые требуют ранней диагностики и лечения из-за высокого риска летальности [6–8].

Также в литературе описаны случаи развития и системных реакций, которые могут включать в себя беспокойство, лихорадку, озноб, головокружение, головную боль и тошноту, а в некоторых случаях – учащенное сердцебиение, артериальную гипотензию, брадикардию, острую ишемию коронарных артерий, инфаркт миокарда, рабдомиолиз, протеинурию и острую почечную недостаточность [9–12]. Кроме этого, в литературе были зафиксированы случаи развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, при котором, помимо местной реакции на укус, наблюдались типичные боли в груди, электрокардиографические и эхокардиографические отклонения, повышение уровня сердечных тропонинов, которые самопроизвольно пришли в норму спустя несколько дней [13–14]. Исключительным является также случай летального исхода: 25-летняя филиппинская девушка умерла из-за укуса *S. subspinipes* в голову. Крайне важно, чтобы врачи, лечащие пациентов с укусами

сороконожек, не относились к этому легкомысленно, поскольку укус сколопендры может вызвать различные системные и местные проявления, особенно у восприимчивых к яду людей [14, 15].

После укусов сколопендр также сообщалось об аллергических осложнениях, таких как анафилаксия, сыпь, зуд, синдром Уэллса и развитие неврологических симптомов на фоне острой аллергической реакции [5, 6]. Сообщается, что яд многоножки схож по ряду компонентов с пчелиным ядом и содержит схожие антигены, что указывает на возможность перекрестной реакции. То есть если у пациента аллергия на пчел, врачам также следует опасаться анафилаксии после отравления ядом сколопендры [4]. Медицинским работникам, оказывающим помощь таким пациентам, также необходимо помнить об этом.

Представленный клинический случай демонстрирует не только развитие тяжелой аллергической реакции с серьезной неврологической симптоматикой на яд сколопендры, но и в последующем развитие на этом фоне индивидуального комплекса аллергической патологии и аутоиммунного воспалительного заболевания, которое, учитывая необычный анамнез (длительное время подозревался инфекционный генез, а на фоне аллергической настроенности и гипер-IgE некоторые серологические тесты давали ложноположительный результат при несоответствии клинике), было поздно диагностировано с потерей времени и более лучшего прогноза на восстановление функциональной активности. Объяснить подобное развитие событий, учитывая имеющийся у пациентки врожденный редкий синдром НДСТ, можно следующим образом.

По данным литературы [16], у женщин с синдромом НДСТ отмечаются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что предположительно связано с особенностями распределения аллельных HLA-ассоциаций и хронической стимуляцией иммунной системы. Так, исследовательски было выявлено¹ [17], что среди HLA-маркеров, связанных с малыми аномалиями сердца при НДСТ, могут присутствовать как HLA-B27 – он ассоциирован с риском возникновения аутоиммунных артропатий, среди которых на первом месте стоит анкилозирующий спондилит (ассоциация в 95% случаев), так и некоторые другие моногенные комбинации, которые в конечном счете вызывают нарушение баланса в субпопуляциях Т-хелперов со сдвигом иммунного ответа в пользу Th2- и Th17-зависимых, что проявляется иммунодефицитным, аллергическим синдромами и повышением риска развития системных аутоиммунных заболеваний соответственно. Так, в литературе указывается, что из-за дисбаланса между регуляторными и Th17-клетками приблизительно у трети пациентов с НДСТ впоследствии развивается полномасштабное системное аутоиммунное/ревматическое заболевание [18–21], а также имеется тенденция к более высокой

распространенности аллергических Th2-ассоциированных заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, эозинофильный эзофагит) и множественной инфекции у пациентов с анкилозирующим спондилитом и НДСТ, в особенности у женского пола и HLA-B27-положительных [19–21]. В нашем случае все данные наблюдения подтверждаются, кроме последнего – тестирование на HLA-B27 не проводилось.

Первыми, кто может столкнуться с подобными пациентами, являются врачи первичного звена. Тактика врача-терапевта по ведению должна включать в себя грамотный сбор анамнеза, состоящий из следующих вопросов: выяснить, когда и где произошел укус, определить тип насекомого (если возможно), узнать о наличии аллергий, особенно на укусы насекомых, спросить о предыдущих реакциях на укусы, обязательно получить сведения о хронических заболеваниях [22–25]. При этом не забывать об осмотре пациента. Необходимо оценить место укуса: наличие отека, покраснения, зуда, боли, проверить на наличие системных реакций (например, анафилаксии): затрудненное дыхание, отек лица или горла, учащенное сердцебиение. Затем грамотно оказать медицинскую помощь: если пациент обращается в первые часы после укуса, необходимо оценить наличие в ране оставленного сколопендрой форципула [26–28]. В случае нахождения форципула в ране необходимо его извлечь, обработать рану растворами антисептиков. Для того чтобы облегчить пациенту симптомы, следует рекомендовать местные средства для снятия зуда и отека (например, антигистаминные препараты, кремы с кортикостероидами), при необходимости назначить системные антигистаминные препараты для уменьшения аллергической реакции, рекомендовать холодные компрессы на место укуса для уменьшения отека, впоследствии оценить место укуса на предмет признаков присоединения вторичной инфекции и назначить антибиотикотерапию в случае необходимости [15, 27–30]. Еще одним важным моментом является необходимость наблюдения за такими пациентами по причине возможности развития отсроченных индивидуальных реакций, что может потребовать консультации узких специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай описывает развитие сложной аллергической реакции на яд сколопендры, сопровождающийся как местной, так и системной реакцией, что стало в дальнейшем одним из пусковых триггеров развития как аллергических, так и системного аутовоспалительных заболеваний спустя длительный период времени после эпизода укуса. Это, несомненно, подчеркивает важность не только своевременного оказания медицинской помощи, но и индивидуального подхода, а также отсроченного наблюдения за такими пациентами в динамике.

¹ Глотов АВ. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04. Новосибирск; 2002. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uxqgtp>.

Список литературы / References

- Ombati R, Luo L, Yang S, Lai R. Centipede envenomation: Clinical importance and the underlying molecular mechanisms. *Toxicon*. 2018;154:60–68. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.09.008>.
- Han Y, Kamau PM, Lai R, Luo L. Bioactive Peptides and Proteins from Centipede Venoms. *Molecules*. 2022;27(14):4423. <https://doi.org/10.3390/molecules27144423>.
- Puzzo A, Pari C, Bettinelli G, Raggini F, Paderni S, Belluati A. An unusual two-stage infection following a scolopendra bite. *Acta Biomed*. 2020;91(14-S):e2020009. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i14-S.10783>.
- Undheim EA, Fry BG, King GF. Centipede venom: recent discoveries and current state of knowledge. *Toxins*. 2015;7(3):679–704. <https://doi.org/10.3390/toxins7030679>.
- Thumtecho S, Schimmel J, Trakulrichai S. Complex regional pain syndrome following a centipede bite: a case report. *Clin Toxicol*. 2019;58(7):777–779. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1686515>.
- Friedman IS, Phelps RG, Baral J, Sapadin AN. Wells' syndrome triggered by centipede bite. *Int J Dermatol*. 1998;37(8):602–605. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00570.x>.
- Veraldi S, Cuka E, Gaiani F. Scolopendra bites: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2014;53(7):869–872. <https://doi.org/10.1111/ijd.12434>.
- Ali SM, Khan NA, Sagathevan K, Anwar A, Siddiqui R. Biologically active metabolite(s) from haemolymph of red-headed centipede Scolopendra subspinipes possess broad spectrum antibacterial activity. *AMB Express*. 2019;9(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0816-3>.
- Uzel AP, Steinmann G, Bertino R, Korsaga A. Necrotizing fasciitis and cellulitis of the upper limb resulting from centipede bite: two case reports. *Chir Main*. 2009;28(5):322–325. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.main.2009.05.001>.
- Fung HT, Lam SK, Wong OF. Centipede bite victims: a review of patients presenting to two emergency departments in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2011;17(5):381–385. Available at: <https://www.hkjmj.org/abstracts/v17n5/381.htm>.
- Logan JL, Ogden DA. Rhabdomyolysis and acute renal failure following the bite of the giant desert centipede Scolopendra heros. *West J Med*. 1985;142(4):549–550. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1306096/>.
- Bush SP, King BO, Norris RL, Stockwell SA. Centipede envenomation. *Wilderness Environ Med*. 2001;12(2):93–99. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2001\)012\[0093:ce\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2001)012[0093:ce]2.0.co;2).
- Senthilkumaran S, Meenakshisundaram R, Michaels AD, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Acute ST-segment elevation myocardial infarction from a centipede bite. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(4):244–246. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3224447/>.
- Essler SE, Julakanti M, Juergens AL. Lymphangitis From Scolopendra heros Envenomation: The Texas Redheaded Centipede. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(1):51–53. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2016.11.003>.
- Fenderson JL. Centipede envenomation: bringing the pain to Hawai'i and Pacific Islands. *Hawaii J Med Public Health*. 2014;73(11 Suppl. 2):41–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4244901/>.
- Смирнова ТЛ, Герасимова ЛИ. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2018;(8):40–44. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>.
- Смирнова ТЛ, Герасимова ЛИ. Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome. *Doctor.Ru*. 2018;(8):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>.
- Гладких НН, Трубушкина ЯМ, Ягода АВ. Клинико-иммуногенетическая характеристика пациентов с малыми аномалиями сердца. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2007;(2):1–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rtssidj>.
- Gladikh NN, Trubushkina YaM, Yagoda AV. Clinical and immunogenetic characteristics of patients with minor cardiac anomalies. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2007;(2):1–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rtssidj>.
- Nakken B, Bodolay E, Szodoray P. Cytokine Milieu in Undifferentiated Connective Tissue Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):152–162. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8452-9>.
- Zochling J, Bohl-Bühler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. The high prevalence of infections and allergic symptoms in patients with ankylosing spondylitis is associated with clinical symptoms. *Clin Rheumatol*. 2006;25(5):648–658. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0130-0>.
- Chang WP, Kuo CN, Kuo LN, Wang YT, Perng WT, Kuo HC, Wei JC. Increase risk of allergic diseases in patients with ankylosing spondylitis: A 10-year follow-up population-based study in Taiwan. *Medicine*. 2016;95(45):e5172. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005172>.
- Lai NS, Tsai TY, Koo M, Lu MC. Association of rheumatoid arthritis with allergic diseases: A nationwide population-based cohort study. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):99–103. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3871>.
- Dunbar JP, Sulphice R, Dugon MM. The kiss of (cell) death: can venom-induced immune response contribute to dermal necrosis following arthropod envenomations? *Clin Toxicol*. 2019;57(8):677–685. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1578367>.
- Acosta M, Cazorla D. Centipede (Scolopendra sp.) envenomation in a rural village of semi-arid region from Falcon State, Venezuela. *Rev Invest Clin*. 2004;56(6):712–717. Available at: https://www.researchgate.net/publication/7943828_Centipede_Scolopendra_sp_envenomation_in_a_rural_village_of_semi-arid_region_from_Falcon_State_Venezuela.
- Knysak I, Martins R, Bertim CR. Epidemiological aspects of centipede (Scolopendromorpha: Chilopoda) bites registered in greater S. Paulo, SP, Brazil. *Rev Saude Publica*. 1998;32(6):514–518. <https://doi.org/10.1590/s0034-89101998000600005>.
- Jenner RA, von Reumont BM, Campbell LI, Undheim EAB. Parallel Evolution of Complex Centipede Venoms Revealed by Comparative Proteotranscriptomic Analyses. *Mol Biol Evol*. 2019;36(12):2748–2763. <https://doi.org/10.1093/molbev/msz181>.
- Chu Y, Qiu P, Yu R. Centipede Venom Peptides Acting on Ion Channels. *Toxins*. 2020;12(4):230. <https://doi.org/10.3390/toxins12040230>.
- Siriwut W, Edgecombe GD, Sutcharit C, Tongkerd P, Panha S. A taxonomic review of the centipede genus Scolopendra Linnaeus, 1758 (Scolopendromorpha, Scolopendridae) in mainland Southeast Asia, with description of a new species from Laos. *Zookeys*. 2016;(590):1–124. <https://doi.org/10.3897/zookeys.590.7950>.
- Undheim EA, King GF. On the venom system of centipedes (Chilopoda), a neglected group of venomous animals. *Toxicon*. 2011;57(4):512–524. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.01.004>.
- Malta MB, Lira MS, Soares SL, Rocha GC, Knysak I, Martins R et al. Toxic activities of Brazilian centipede venoms. *Toxicon*. 2008;52(2):255–263. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.05.012>.
- King GF. Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(11):1469–1484. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.621940>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Юрьева

Написание текста – Э.Ю. Молокова, Г.В. Диденко, Д.М. Султанова, А.С. Колбасенко, А.В. Лапшина, А.И. Юрьева

Сбор и обработка материала – С.В. Юрьева, Э.Ю. Молокова, Г.В. Диденко, Д.М. Султанова, А.С. Колбасенко, А.В. Лапшина, А.И. Юрьева

Обзор литературы – Э.Ю. Молокова, Г.В. Диденко, Д.М. Султанова, А.С. Колбасенко, А.В. Лапшина, А.И. Юрьева

Анализ материала – Э.Ю. Молокова, Г.В. Диденко, Д.М. Султанова, А.С. Колбасенко, А.В. Лапшина, А.И. Юрьева

Редактирование – С.В. Юрьева, Э.Ю. Молокова, Г.В. Диденко, Д.М. Султанова, А.С. Колбасенко, А.В. Лапшина, А.И. Юрьева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Юрьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Yurieva

Text development – Elina Yu. Molokova, Georgiy V. Didenko, Diana M. Sultanova, Aleksandra S. Kolbasenko, Anna V. Lapshina, Anastasia I. Yureva

Collection and processing of material – Svetlana V. Yurieva, Elina Yu. Molokova, Georgiy V. Didenko, Diana M. Sultanova, Aleksandra S. Kolbasenko, Anna V. Lapshina, Anastasia I. Yureva

Literature review – Elina Yu. Molokova, Georgiy V. Didenko, Diana M. Sultanova, Aleksandra S. Kolbasenko, Anna V. Lapshina, Anastasia I. Yureva

Material analysis – Elina Yu. Molokova, Georgiy V. Didenko, Diana M. Sultanova, Aleksandra S. Kolbasenko, Anna V. Lapshina, Anastasia I. Yureva

Editing – Svetlana V. Yurieva, Elina Yu. Molokova, Georgiy V. Didenko, Diana M. Sultanova, Aleksandra S. Kolbasenko, Anna V. Lapshina, Anastasia I. Yureva

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Yurieva

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Юрьева Светлана Владимировна, к.м.н., доцент Института семейной медицины, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0000-3799-3059>; silviya5@yandex.ru

Диденко Георгий Витальевич, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0000-0002-4089-8340>; didenko.georgij@yandex.ru

Молокова Элина Юрьевна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0007-8855-1323>; elly.mol@mail.ru

Султанова Диана Магомед-Мирзаевна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0007-7754-4267>; diana_sultanova@mail.ru

Колбасенко Александра Сергеевна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0001-6954-5362>; kolbasenko.01@mail.ru

Лапшина Анна Васильевна, участковый врач-терапевт, врач приемного покоя, Усинская центральная районная больница; 169711, Россия, Республика Коми, Усинск, Больничный проезд, д. 2; <https://orcid.org/0009-0003-5293-2168>; anna_lapshina2000@mail.ru

Юрьева Анастасия Ильинична, студент лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0001-5955-1195>; nastyaurieva02022006@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Yurieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of Family Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-3799-3059>; silviya5@yandex.ru

Georgiy V. Didenko, Student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4089-8340>; didenko.georgij@yandex.ru

Elina Yu. Molokova, Student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8855-1323>; elly.mol@mail.ru

Diana M. Sultanova, Student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7754-4267>; diana_sultanova@mail.ru

Aleksandra S. Kolbasenko, Student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6954-5362>; kolbasenko.01@mail.ru

Anna V. Lapshina, District Therapist, Emergency Room Doctor, Usinsk Central District Hospital; 2, Bolnichnyi Proezd, Usinsk, Komi Republic, 169711, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5293-2168>; anna_lapshina2000@mail.ru

Anastasia I. Yureva, Student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-5955-1195>; nastyaurieva02022006@gmail.com

Возможности оптимизации терапии при метаболическом фенотипе остеоартрита

И.Б. Башкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Е.И. Бусалаева^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, busa-elena@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

Остеоартрит (ОА) представляет собой крайне неоднородное (гетерогенное) заболевание. Выделение определенного фенотипа заболевания поможет практикующему врачу оптимизировать подходы к диагностике и лечению. Метаболический фенотип ОА ассоциируется с самой большой поли- и коморбидностью, которая будет существенно ограничивать выбор ряда препаратов, часто используемых в терапии данной суставной патологии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности в курации пациентки, имеющей сочетание одиннадцати соматических заболеваний одновременно, одним из которых явился ОА. Тактика ведения предполагает, с одной стороны, обоснованную полипрагмазию, с другой – низкую приверженность к длительному применению большого количества лекарственных средств, а наличие многих коморбидных заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и перенесенного инсульта, предполагает полный отказ от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (за исключением локальных форм). Регулярное проведение в последние два года парентеральной терапии биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы позволило достичь клинического улучшения и, вероятно, не допустить рентгенографического прогрессирования ОА коленных суставов, а также отсрочить выполнение операции по замене сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, ожирение, коморбидность, метаболический фенотип, обоснованная полипрагмазия, биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Башкова ИБ, Бусалаева ЕИ. Возможности оптимизации терапии при метаболическом фенотипе остеоартрита. *Медицинский совет.* 2025;19(3):134–143. <https://doi.org/10.21518/ms2025-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Opportunities for optimizing therapy in the metabolic phenotype of osteoarthritis

Inna B. Bashkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Elena I. Busalaeva^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, busa-elena@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

³ Institute for Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is an extremely heterogeneous disease. Identifying a specific disease phenotype will help the practitioner optimize approaches to diagnosis and treatment. The metabolic phenotype of OA is associated with the greatest poly- and comorbidity, which will significantly limit the choice of a number of drugs often used in the treatment of this joint pathology. The presented clinical observation demonstrates the difficulties in the care of a patient with a combination of eleven somatic diseases at the same time, one of which was OA. Care tactics suggest, on the one hand, justified polypragmasy, on the other hand, low adherence to long-term use of a large number of drugs. The presence of many comorbid diseases, in particular coronary heart disease, and history of stroke, suggest a complete rejection of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (with the exception of local forms). Regular therapy with a bioactive extract from small marine fish in the last two years has made it possible to achieve clinical improvement and, probably, prevent radiographic progression of knee joint OA and delay joint replacement surgery.

Keywords: osteoarthritis, obesity, comorbidity, metabolic phenotype, proven polypragmasia, bioactive extract from small marine fish, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Bashkova IB, Busalaeva EI. Opportunities for optimizing therapy in the metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(3):134–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-117>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное хроническое заболевание суставов [1], характеризующееся прогрессирующим разрушением суставного хряща, деградацией субхондральной кости и воспалением синовиальной ткани. В последние два десятилетия накапливается все больше данных, указывающих на то, что патогенез ОА, ранее считавшегося исключительно дегенеративно-дистрофическим заболеванием, значительно сложнее [2].

Так, катаболические процессы в хрящевой ткани обусловлены в первую очередь разрушением протеогликанов, содержащих в своем составе хондроитинсульфат, который является основным компонентом внеклеточного матрикса хряща. Протеолиз агрекана происходит под влиянием активированных матриксных металлопротеиназ, что приводит не только к негативным структурным изменениям в хрящевой ткани, но и к формированию стойкого болевого синдрома [3].

Есть основания считать, что избыточное ремоделирование субхондральной кости, связанное с нарушением регуляции остеокластов и остеобластов, может начинаться раньше, чем запускаются процессы деградации суставного хряща [4]. Было показано, что на ранних стадиях ОА наблюдается опосредованный остеокластами усиленный обмен в кости, непосредственно лежащей под хрящом. Сама костная пластинка становится тоньше и пористее, происходит разрушение субхондральных трабекул, изменения биомеханических свойств костной ткани приводят к начальной дегенерации гиалинового хряща [5]. При этом дифференцировка и активация остеокластов происходит под влиянием таких провоспалительных медиаторов, как простагландин E_2 , интерлейкин-6, матриксная металлопротеиназа 9-го типа, сосудистый эндотелиальный фактор роста и др., вырабатываемых остеобластами в местах микроповреждений субхондральной кости [6]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается патологический неоангиогенез и нейрогенез. В условиях повышенной активности хондроитиназ увеличивается процесс проникновения растущих сосудов и нервов из субхондральной кости в хрящ. В позднюю стадию ОА кальцинированный хрящ и субхондральная костная пластинка становятся толще, а субхондральные трабекулы склерозируются, что также приводит к дальнейшему разрушению суставного хряща [5]. Несмотря на продолжающееся увеличение объема костной ткани, интенсификация локального обмена в субхондральной кости и снижение соотношения кальция и коллагена в совокупности приводят к недостаточной минерализации костной ткани и ухудшению ее механических (упругих) свойств. Процессы ремоделирования хрящевой и костной ткани при ОА сопряжены с гиперактивацией под влиянием провоспалительных цитокинов различных сигнальных путей (сигнальный путь ядерного фактора (NF) κB , сигнальный путь Wnt/ β -катенин, сигнальный путь трансформирующего фактора роста β и др.), усугубляющих дегенерацию суставного хряща [7–10].

Помимо описанных изменений, происходящих в хрящевой и костной тканях, уже на ранних стадиях ОА наблюдается вовлечение в патологический процесс синовиальной оболочки. Фрагменты разрушенного гиалинового хряща, попадающие в полость сустава, инициируют ее воспаление (low-grade inflammation). Синовиоциты реагируют на это путем избыточной продукции провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, привлекают иммунные клетки, усиливают ангиогенез и вызывают фенотипические изменения в хондроцитах [11–13]. Возникает так называемый порочный круг: клетки хрящевой ткани вырабатывают дополнительно провоспалительные цитокины и протеолитические ферменты, которые приводят к дальнейшему разрушению внеклеточного матрикса суставного хряща [4].

Многообразие молекулярных, биохимических, клеточных механизмов, участвующих в патогенезе ОА, позволяет рассматривать его как крайне неоднородное (гетерогенное) заболевание и предположить существование множества фенотипов, объединенных общими признаками болезни. Выделение фенотипа заболевания поможет практикующему врачу оптимизировать подходы к диагностике и лечению.

Учитывая вовлеченность различных тканей сустава, было предложено выделять три основных эндотипа ОА: *хрящевой*, *костный* и *воспалительный* (связанный с синовиом) [14].

A. Dell'Isola et al. в ходе подробного анализа данных 24 исследований выделили 6 клинических фенотипов ОА коленных суставов:

- 1) фенотип *хронической боли*, при котором значимой оказалась центральная сенситизация (распространенность 16–19%);
- 2) *воспалительный* фенотип с высоким уровнем медиаторов воспаления (16–30%);
- 3) *метаболический* фенотип, связанный с ожирением, наличием сахарного диабета и других обменных нарушений;
- 4) фенотип *измененного метаболизма хрящевой и костной ткани* (0,2–1,3%);
- 5) фенотип *биомеханических нарушений*, характеризующийся варусной деформацией и поражением медиального отдела сустава (12–22%);
- 6) фенотип *минимального заболевания суставов* с незначительными клиническими симптомами и медленным прогрессированием болезни (17–47%) [15, 16].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ОА относится к заболеваниям, ассоциирующимся с высокой коморбидностью. Как правило, ОА сочетается с другими хроническими неинфекционными заболеваниями терапевтического профиля, широко распространенными в старшей возрастной группе (кардиоваскулярная патология, метаболические нарушения углеводного и липидного обменов, ожирение, хроническая болезнь почек, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.). Так, при оценке сопутствующих заболеваний более чем у 29 тыс. пациентов с ОА в «тройку» самых частых коморбидных состояний вошли артериальная

гипертензия (52%), остеопороз (21%) и сахарный диабет 2-го типа (15%) [17]. В исследовании А.М. Alenazi et al. было показано, что риск развития генерализованного ОА увеличивается на 37% при сахарном диабете 2-го типа, на 99% – при артериальной гипертензии и на 246% – при дислипидемии [18]. Есть основания полагать, что именно метаболический фенотип ОА будет ассоциироваться с самой большой поли- и коморбидностью, которая будет существенно ограничивать выбор ряда препаратов, часто используемых в терапии данной суставной патологии.

Для подтверждения вышесказанного приведем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 52 лет, офисный сотрудник, в последние два года наблюдается у врача-ревматолога.

Первые жалобы на боли в области правого коленного сустава, преимущественно механического характера, в отсутствие травматического повреждения, появились в 2017 г. (в возрасте 45 лет), по поводу чего обратилась за медицинской помощью. Рентгенологически выявлено незначительное сужение суставной щели в медиальном отделе, единичные субхондральные кистовидные просветления, небольшие краевые костные разрастания в области мыщелков сочленяющихся костей и полюсов надколенника, что соответствовало I рентгенологической стадии правостороннего гонартроза (рис. 1). На тот момент имелось абдоминальное ожирение – окружность талии 95 см с индексом массы тела (ИМТ) 38,9 кг/м², повышение систолического артериального давления (АД) до 160 мм рт. ст. и учащенное сердцебиение. Даны рекомендации по приему нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парентеральному введению хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (по 20 введений каждого препарата через день). Посчитав неудобной схему длительной терапии ОА, больная ограничилась приемом лорноксикама.

В последующие 2 года пациентку продолжали беспокоить боли в области правого коленного сустава. В 2019 г. документирована отрицательная рентгенологическая динамика: дальнейшее сужение рентгеновской суставной щели, увеличение количества остеофитов в правом коленном суставе, появление изменений в контралатеральном суставе. Рекомендован двухнедельный курс НПВП, длительная пероральная терапия комбинированным препаратом, содержащим хондроитина сульфат и соль глюкозамина, которые больная самостоятельно отменила по истечении 3 мес.

В период с 2019 по 2022 г. отмечала неоднократные обострения ОА коленных суставов. Для купирования болевого синдрома все чаще стала использовать различные НПВП, 1–2 раза год принимала хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат (пероральные формы) на протяжении 2–3 мес., проводились курсы физиотерапии. На протяжении 3 лет с интервалом в 9–12 мес. в полость коленных суставов вводились препараты гиалуроновой

кислоты, однократно – обогащенная тромбоцитами плазма. В мае 2022 г. после тяжелой физической нагрузки у пациентки усилились боли в правом коленном суставе, впервые отметила появление припухлости сустава, при артрозонографии зафиксированы дегенеративные изменения гиалинового хряща, менисков, синовит. Двукратно с интервалом в 1 нед. в полость правого коленного сустава был введен раствор бетаметазона. На протяжении последующих 4 мес. пациентка получала дияцереин, что в совокупности с локальным введением глюкокортикоида позволило достичь купирования вторичного синовита.

В начале 2023 г. самостоятельно обратилась к эндокринологу из-за стремительного увеличения массы тела до 109 кг (ИМТ 46,6 кг/м²), которое больная связала с внутрисуставным введением бетаметазона и наступившей менопаузой. На этом фоне усилились боли в коленных суставах, впервые стала отмечать появление болей в межфаланговых суставах кистей. Эндокринологом диагностирован предиабет и дефицит витамина D (уровень витамина 25(OH)D 10,2 нг/мл). В свете выявленных метаболических нарушений к приему были рекомендованы метформин в комбинации с сибутрамином и колекальциферол. Целевые значения АД поддерживались за счет регулярного приема фиксированной комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона. Впервые зарегистрированная в 2019 г. гиперхолестеринемия (6,9 ммоль/л) сохранялась, поскольку пациентка не придерживалась рекомендованной гиполипидемической терапии.

При объективном осмотре ревматологом выявлены абдоминальное ожирение (окружность талии 112 см), варикозно-расширенные поверхностные вены нижних конечностей, пастозность голеней, деформация в области дистальных и проксимальных межфаланговых суставов с формированием узелков Гебердена и Бушара, отрицательный тест поперечного сжатия кистей, ограничение внутренней ротации в тазобедренных суставах при пассивных движениях, варусная деформация правого коленного сустава, крепитация при пассивных движениях

● **Рисунок 1.** Рентгенограмма правого коленного сустава в двух проекциях в дебюте заболевания

● **Figure 1.** X-ray of the right knee joint in two projections at the onset of the disease



в коленных суставах, комбинированное плоскостопие. Интенсивность болей в правом коленном суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при движении составила 75 мм, в покое – 45 мм, ночные боли – 50 мм.

Рентгенографически определялось прогрессирующее ОА коленных суставов. Выявленные признаки (сужение суставной щели медиального отдела правого коленного сустава более чем на $\frac{1}{2}$, множественные краевые костные разрастания, субхондральный остеосклероз) соответствовали III рентгенологической стадии гонартроза (рис. 2). При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) правого коленного сустава, помимо дегенеративных изменений гиалинового хряща и менисков, впервые были выявлены признаки компрессии поднаколенниковой ветви подкожного нерва правого бедра. В крови – незначительное повышение С-реактивного белка (8,6 мг/л).

В ходе обследования документирована метаболически ассоциированная болезнь печени с лабораторными признаками минимально выраженного цитолиза и холестаза, что в совокупности с высоким кардиоваскулярным риском ограничивало выбор НПВП – к приему предложен целекоксиб в дозе 200 мг/сут. В качестве симптоматического препарата медленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) был назначен курс внутримышечных инъекций биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы по 2 мл через день (на курс 10 инъекций), по окончании терапии которым пациентка отметила уменьшение болей в коленных и межфаланговых суставах кистей, увеличение лимита на ходьбу без боли.

С учетом правостороннего гонартроза III рентгенологической стадии и ультразвуковых признаков компрессии подкожного нерва бедра было рекомендовано тотальное эндопротезирование правого коленного сустава, от проведения которого больная категорически отказалась. Под контролем ультразвуковой навигации была выполнена экстраперинеуральная инфильтрация в области подкожного нерва бедра справа.

● **Рисунок 2.** Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции через 6 лет от момента клинической манифестации заболевания

● **Figure 2.** X-ray of knee joints in direct projection 6 years after the clinical manifestation of the disease



В первой половине 2023 г., несмотря на регулярный прием антигипертензивных препаратов, стали возникать эпизоды повышения АД до максимальных цифр 180/120 мм рт.ст., сопровождающиеся появлением тошноты, выраженной головной боли, общей слабости; пациентка отмечала появление одышки при подъеме на 1–2 пролета лестницы и ангинозных болей за грудиной на высоте физической нагрузки, периорбитальных отеков и нарастание интенсивности ночного храпа. На фоне приема метформина и сибутрамина пациентка похудела на 12 кг, но после самостоятельной отмены препарата в течение 2 мес. опять набрала 7 кг.

При проведении суточного кардиореспираторного мониторинга зарегистрирована тахикардия (преимущественно в дневные часы), наджелудочковая экстрасистолия, выявлено 205 эпизодов нарушения дыхания длительностью от 10 до 82 сек. Индекс дыхательных расстройств – 26, что соответствовало средней степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. 22 эпизода апноэ/гипопноэ сопровождалась десатурацией с минимальным уровнем гипоксемии 77,5%. В октябре 2023 г. впервые выявлена гиперурикемия (мочевая кислота 486,4 мкмоль/л). С учетом высокого кардиоваскулярного риска пациентке назначен аллопуринол с рекомендациями титрования дозы препарата до достижения целевых значений (ниже 300 мкмоль/л), однако через 3 мес. больная самостоятельно прекратила прием препарата.

Учитывая данные инструментальных обследований, кардиологом подтверждена гипертоническая болезнь III стадии, гиперлипотеидемия IIA типа. Впервые диагностированы атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), нарушения ритма по типу редкой наджелудочковой экстрасистолии, ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) II, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIA стадии с сохраненной фракцией выброса 66%, ФК III. Лечение было скорректировано (табл. 1).

С интервалом в полгода в октябре 2023 г. и мае 2024 г. пациентке проведено еще два курса внутримышечного введения биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы. Переносимость препарата была удовлетворительной. По окончании курса лечения SYSADOA отмечалось снижение интенсивности болей в коленных суставах и межфаланговых суставах кистей с 60 до 20 мм (по ВАШ), возросла функциональная активность, уменьшилась потребность в приеме целекоксиба (переход с ежедневного приема препарата на прием в режиме «по требованию», не чаще 1–2 раз в неделю). Пациентка продолжала выполнять свои профессиональные обязанности.

В июне 2024 г. экстренно госпитализирована по поводу ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне с тетрапарезом, дизартрией, дисфагией. В период нахождения в стационаре у пациентки выявлена гипергликемия (14 ммоль/л), повышение уровня гликозилированного гемоглобина до 7,4%, что послужило поводом для установления диагноза «сахарный диабет 2-го типа». С учетом морбидного ожирения, кардиоваскулярных

- **Таблица 1.** Особенности коморбидного фона и характер терапевтических вмешательств у пациентки 52 лет
- **Table 1.** Special features of the comorbid background and the nature of therapeutic interventions in a 52-year-old female patient

Временной этап	Коморбидная патология	Проводимая терапия
2017 г.	Правосторонний гонартроз I рентгенологической стадии	Лорноксикам в течение 5 дней
	Ожирение 2-й степени	Снижение калоража пищи, повышение аэробных физических нагрузок
	Артериальная гипертензия	Бисопролол 2,5 мг/сут
2019 г.	ОА коленных суставов: II рентгенологической стадии – справа, I стадии – слева	Мелоксикам в течение 2 нед., 3-месячный курс терапии препаратом с фиксированной комбинацией хондроитина сульфата и соли глюкозамина
	Гиперхолестеринемия	Аторвастатин в течение 3 мес.
2020–2021 гг.	ОА коленных суставов	НПВП, 2–3-месячные курсы хондроитина сульфата и/или глюкозамина сульфата 1–2 раза в год, внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты с интервалом в 9–12 мес. №3, однократно – обогащенная тромбоцитами плазма
Май 2022 г.	Синозит правого коленного сустава	Внутрисуставное введение раствора бетаметазона №2, диацереин 50–100 мг/сут на протяжении 4 мес.
	Артериальная гипертензия	Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила 40 мг и хлорталидона 12,5 мг
Январь 2023 г.	Ожирение 3-й степени	Фиксированная комбинация метформина 850 мг и сибутрамина 10 мг
	Предиабет	
	Дефицит витамина 25(OH)D	Колекальциферол 400 000 МЕ на 2-месячный курс
	Первичный генерализованный ОА, осложненный варусной деформацией правого коленного сустава, компрессией поднаколенниковой ветви подкожного нерва правого бедра	Целекоксиб 200 мг/сут в течение 14 дней, внутримышечное введение биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы по 2 мл №10; экстрапериневральная инфильтрация раствором ропивакаина 10 мл и дексаметазона 8 мг
	Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит	Урсодезоксихолевая кислота из расчета 12,5 мг/кг/сут
	Варикозная болезнь поверхностных вен нижних конечностей	Диосмин 1 000 мг/сут в течение 2 мес., эластичная компрессия обеих нижних конечностей, локально гели на основе гепарина
Июнь – октябрь 2023 г.	Гипертоническая болезнь III стадии	Бисопролол 5 мг/сут, азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг, розувастатин 10 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут
	Атеросклероз БЦА, гиперлиппротеидемия IIA типа	
	Нарушения ритма по типу редкой наджелудочковой экстрасистолии	
	ИБС: стенокардия напряжения, ФК II, осложненная ХСН IIA стадии с сохранной фракцией выброса 66%, ФК III	Аллопуринол 100 мг/сут с последующей эскалацией дозы
	Бессимптомная гиперурикемия	
	Первичный генерализованный ОА	
Май 2024 г.	Первичный генерализованный ОА	Третий курс внутримышечного введения биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы по 2 мл №10
Июнь 2024 г.	Ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне	Тромболизис фортелизином, нейрометаболическая терапия
	Сахарный диабет 2-го типа	Дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин 1 000 мг/сут
	Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая	Бисопролол 5 мг/сут, азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг, амлодипин 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут под прикрытием пантопразола 20 мг/сут
Ноябрь 2024 г.	Первичный генерализованный ОА	Напроксен 500 мг/сут в течение 10 дней. Четвертый курс внутримышечного введения биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы по 2 мл №10
Январь 2025 г.	Первичный остеопороз с компрессионным переломом 1-го поясничного позвонка	Золедроновая кислота 5 мг 1 раз в 12 мес., комбинированные препараты кальция и колекальциферола

Примечание. ОА – остеоартрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

рисков, гиперурикемии препаратом выбора стал дапа-глифлозин. Была усилена антигипертензивная терапия, доза розувастатина увеличена в 2 раза.

Осенью 2024 г. после физических нагрузок у пациентки вновь усилились боли в коленных суставах, возобновилась потребность в приеме обезболивающих препаратов. С учетом выраженного коморбидного фона, очень высокого кардиоваскулярного риска, полипрагмазии, было принято решение о возобновлении парентеральной терапии SYSADOA, в частности биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы. Проведение контрольной рентгенограммы коленных суставов спустя 1,5 года не выявило явных признаков прогрессирования ОА.

В январе 2025 г. после однократной физической нагрузки почувствовала резкую боль в поясничной области, в связи с чем обратилась за консультацией к неврологу. Выполнена компьютерная томография поясничного отдела позвоночника, выявлена компрессионная деформация 1-го поясничного позвонка и остеопорозная перестройка тел позвонков. Эндокринологом был диагностирован первичный остеопороз с компрессионным переломом, к лечению были добавлены бисфосфонаты.

Для удобства восприятия анамнеза заболевания и особенностей клинического случая вышеизложенные данные кратко представлены в *табл. 1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении представлен случай развития метаболического синдрома у женщины среднего возраста. Наряду с абдоминальным ожирением (окружность талии 112 см) у пациентки имели место артериальная гипертензия, нарушение липидного (гиперлипотеидемия IIA типа, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) и углеводного (сахарный диабет 2-го типа) обмена. Кроме основных проявлений метаболического синдрома также были диагностированы ИБС (стенокардия напряжения, нарушения ритма по типу наджелудочковой экстрасистолии), атеросклероз БЦА, острое нарушение мозгового кровообращения (произошедшее в возрасте 52 лет), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, синдром обструктивного апноэ сна, варикозная болезнь нижних конечностей, генерализованный ОА с поражением коленных и межфаланговых суставов кистей с формированием узелков Гебердена и Бушара, остеопороз с низкоэнергетическим переломом. Таким образом, у пациентки имело место сочетание одиннадцати соматических заболеваний одновременно, одним из которых явился ОА. При такой ситуации лечение представляется достаточно сложным. С одной стороны – обоснованная полипрагмазия, с другой – низкая приверженность к длительному применению большого количества лекарственных средств.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что ожирение является одним из основных факторов риска развития и более быстрого прогрессирования ОА. В нашем случае дебют клинически манифестного ОА

коленных суставов наблюдался в возрасте 45 лет (на тот момент ИМТ составил 38,9 кг/м²).

Установлено, что риск возникновения ОА коленных суставов у лиц с ИМТ более 30 кг/м² возрастает в 7–8 раз, а риск рентгенографического ОА удваивается. При увеличении массы тела на каждый килограмм наблюдается повышение вероятности развития ОА на 9–13% [19]. Однако только механической перегрузкой суставов, вызванной высоким ИМТ, вряд ли сегодня в полной мере можно объяснить высокую распространенность как ОА коленных суставов, так и генерализованного ОА с поражением межфаланговых суставов кистей.

В настоящее время накапливаются данные, указывающие на все большее влияние метаболического синдрома на развитие ОА по сравнению с простым ожирением.

Как известно, сама жировая ткань продуцирует ряд адипокинов, в частности лептин, висфатин, резистин, которые, стимулируя катаболические процессы в суставном хряще, способны повышать синтез провоспалительных цитокинов в различных тканях сустава, поддерживая низкоинтенсивное воспаление.

Таким образом, метаболические нарушения, связанные с метаболическим синдромом, негативно влияют на все ткани суставов (хрящевая, костная, синовиальная) через реализацию ряда патогенетических механизмов, таких как хроническое низкоинтенсивное воспаление, окислительный стресс и дисбаланс в регуляции адипокинов [20–22]. При повышении ИМТ в жировой ткани наблюдается значительное увеличение количества макрофагов, которые высвобождают интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α (провоспалительные цитокины), нарушающие гомеостаз хондроцитов и ускоряющие дегенерацию суставного хряща. В то же самое время повышенный уровень лептина в синовиальной жидкости усиливает взаимодействие между клетками хрящевой и синовиальной тканей, способствует гиперпродукции интерлейкина-6 и усугубляет клеточные воспалительные реакции.

В трехлетнем исследовании N. Yoshimura et al. было продемонстрировано, что риск развития ОА коленных суставов значительно возрастает в зависимости от количества компонентов метаболического синдрома. Так, при наличии одного компонента риск увеличивается в 2,33 раза ($p = 0,039$), а при 3 и более – в 9,83 раза ($p < 0,001$) [23]. В описываемом нами наблюдении имели место все компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета, гиперурикемия).

Ранее было показано, что сахарный диабет (один из компонентов метаболического синдрома) усугубляет прогрессирование ОА вследствие хронического воспаления, дегенерации суставного хряща и нестабильности сустава. В условиях гиперэкспрессии интерлейкина-6 возрастает восприимчивость гиалинового хряща к окислительному стрессу, повышение содержания активных форм кислорода в тканях сустава стимулирует выработку новых медиаторов воспаления, подавляется синтез коллагена в хряще,

что еще больше ускоряет дегенерацию суставного хряща. Структурные изменения, инициированные сахарным диабетом, способствуют нервно-мышечному дефициту и усугубляют нестабильность суставов [24].

Распространенность ОА у пациентов с артериальной гипертензией составляет примерно 40%. По мнению K. Ching et al., высокое АД может способствовать развитию внутрикостной гипертензии и гипоксии, что, в свою очередь, может запустить ремоделирование субхондральной кости и остеохондральной зоны. Кроме того, системная активация ренин-ангиотензиновой и эндотелиновой систем может локально влиять на сигнальный путь Wnt/ β -катенин, ускоряя дегенерацию суставного хряща [25].

Метаанализ, проведенный J. Xiong et al., показал, что у людей с дислипидемией риск развития ОА был значительно выше, чем у людей в отсутствие гиперхолестеринемии (отношение шансов 1,37; 95% доверительный интервал 1,27–1,46) [26].

Таким образом, компоненты метаболического синдрома (как по отдельности, так и в совокупности) могут участвовать в патогенетических звеньях развития ОА и приводить к формированию так называемого метаболического фенотипа данной суставной патологии.

В описываемом случае уже в дебюте заболевания в качестве симптоматической терапии назначались различные НПВП (мелоксикам, лорноксикам и др.), которые больная принимала курсами, периодически в режиме «по требованию», нередко руководствуясь рекомендациями фармацевта. В 2022 г. внутрисуставное введение бетаметазона и последующий прием диацереина в течение 4 мес. позволили достичь купирования вторичного синовита.

Также важно учитывать, что начиная с июня 2023 г. (с момента клинической верификации ИБС) пациентке вполне обоснованно был назначен прием ацетилсалициловой кислоты в качестве дезагреганта. Этот факт автоматически, невзирая на наличие других факторов риска, переводит больную в группу высокого риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении НПВП [27]. Вероятно, именно из этих соображений в дальнейшем был рекомендован целекоксиб как наиболее безопасный в отношении повреждения желудочно-кишечного тракта, невзирая на высокий кардиоваскулярный риск. В официальной инструкции целекоксиба в качестве противопоказаний фигурируют подтвержденная ИБС и/или цереброваскулярные заболевания, ХСН выше II ФК.

Эти противопоказания необходимо учитывать при подборе терапии коморбидному пациенту, в частности с метаболическим фенотипом ОА. В *табл. 2* приведены обобщенные данные, ограничивающие возможность применения некоторых групп лекарственных препаратов, часто используемых в терапии ОА.

Как видно из *табл. 2*, в описываемом случае все НПВП больной противопоказаны, возможно их применение только в виде локальных форм (гели, мази, кремы).

НПВП являются симптоматическими средствами и не замедляют прогрессирование ОА, в отличие от симпто-

матических препаратов медленного действия, которые обладают доказанным болезнью-модифицирующим действием при длительном применении и обладают собственным анальгетическим потенциалом [28]. От НПВП их отличает более медленное развитие эффекта и выраженное последействие, т. е. терапевтический эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены. SYSADOA характеризуются высокой степенью безопасности, поэтому их применение, особенно при метаболическом фенотипе ОА, является весьма перспективным [29].

В данном случае в дебюте заболевания пациентка принимала фиксированную комбинацию хондроитина сульфата и соли глюкозамина в течение 2–3 мес., в последующем 1–2 раза в год парентерально хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат курсами по 2–3 мес., однако ввиду низкой приверженности к терапии эффективность лечения оказалась явно недостаточной. Именно низкая приверженность является основной причиной недостаточного терапевтического эффекта, увеличивает вероятность осложнений основной болезни, снижает качество жизни [30].

В последующем пациентке было предложено курсовое лечение инъекционным лекарственным средством из группы SYSADOA. Это инновационный российский препарат, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии – Амбене® Био¹, активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, содержащий комплекс полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка [31]. Низкая молекулярная масса пептидов обеспечивает их доступ к пораженным тканям, а полностью очищенный от примесей состав обеспечивает хорошую переносимость. Синергия компонентов оказывает комплексное действие: уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает функции суставов, замедляет развитие ОА [32].

В работе А.А. Кцовой и соавт. было показано, что применение биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы (Амбене® Био) достоверно уменьшает содержание в крови больных с ОА коленных суставов хрящевого гликопротеина-39, который является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего ОА [33]. Использование биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы (Амбене® Био) позволяет не только эффективнее купировать болевой синдром у больных с ОА, но и повысить безопасность проводимого лечения за счет снижения риска развития нежелательных явлений или противопоказаний к приему НПВП [34], что особенно важно и в данном случае, учитывая коморбидный профиль описываемой больной. Немаловажную роль играет и эффект последействия, который сохраняется до 6 мес., что позволяет использовать препарат курсами 2 раза в год. Именно короткий курс терапии (10 инъекций через день) и ощутимый

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбене® Био. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48359bf7-75f3-4484-b3c7-07229cac7271.

● **Таблица 2.** Коморбидная патология, ограничивающая возможность применения некоторых групп лекарственных препаратов, часто используемых в терапии остеоартрита

● **Table 2.** Comorbid pathology that limits the use of some groups of drugs commonly used in osteoarthritis therapy

Коморбидная патология	Препараты, используемые в терапии ОА	
	применяемые с осторожностью	противопоказанные к применению
Эрозивно-язвенные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта	с-НПВП (вне обострения), бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП
Патология кишечника (в том числе болезнь Крона, язвенный колит)	с-НПВП, ацеклофенак, лорноксикам, напроксен (вне обострения), диклфенак, бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП, целекоксиб
Ишемическая болезнь сердца	с-НПВП (за исключением эторикоксиба), бетаметазон (внутрисуставное введение) при недавно перенесенном инфаркте миокарда	н-НПВП (за исключением напроксена, ибупрофена)
Артериальная гипертензия	с-НПВП (за исключением эторикоксиба), бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП (за исключением напроксена, ибупрофена)
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность	Глюкозамина сульфат (парентеральные формы), бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП, с-НПВП
Бронхиальная астма	Глюкозамина сульфат (пероральные формы)	н-НПВП, с-НПВП
Заболевания почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин	Диклфенак (в дозе не более 50 мг/сут), бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП, с-НПВП, глюкозамина сульфат (пероральные формы), глюкозамина сульфат (парентеральные формы)
Заболевания печени в активной фазе или тяжелая печеночная недостаточность	Диклфенак, бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП, с-НПВП, глюкозамина сульфат (парентеральные формы)
Сахарный диабет	с-НПВП, глюкозамина сульфат (пероральные формы), глюкозамина сульфат (парентеральные формы), бетаметазон (внутрисуставное введение)	н-НПВП (за исключением напроксена, ибупрофена)
Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови	Хондроитина сульфат (пероральные формы)	н-НПВП, с-НПВП, хондроитина сульфат (парентеральные формы)
Острое нарушение мозгового кровообращения		н-НПВП, с-НПВП

Примечание. н-НПВП – неселективные НПВП (синоним: неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2); с-НПВП – селективные НПВП (синоним: селективные ингибиторы ЦОГ-2).

терапевтический эффект способствовали приверженности пациентки к лечению.

Рентгенографически выраженный ОА коленных суставов при сохранении болевого синдрома, постоянной потребности в приеме обезболивающих препаратов, невозможности поддержания минимальной физической активности в течение дня станет показанием к выполнению артропластической операции. Как известно, проведение тотального эндопротезирования коленных суставов у пациентов с ожирением технически сложнее, занимает больше времени, сопряжено с большей операционной кровопотерей и возрастанием риска интра- и послеоперационных осложнений. Среди последних чаще всего развиваются поверхностные и глубокие инфекции в месте операции и послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения.

К настоящему времени у больной выявлены рентгенологические признаки правостороннего гонартроза, соответствующие III стадии. Регулярное проведение в последние два года терапии симптоматическими препаратами медленного действия, в частности биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы (Амбене® Био), вероятно, позволило не допустить рентгенографического прогрессирования ОА коленных суставов и отсрочить выполнение операции по замене сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет продемонстрировали более тесную связь между различными компонентами метаболического синдрома (ожирением, нарушением углеводного обмена, дислипидемией и артериальной гипертензией) и ОА, что привело к выделению так называемого метаболического фенотипа заболевания. Было установлено, что эти метаболические нарушения, наряду с хроническим системным воспалением, оказывают негативное воздействие на различные ткани сустава, включая гиалиновый хрящ, субхондральную кость и синовиальную оболочку, что приводит к выраженному поражению сустава при ОА.

Описанный случай не является чем-то исключительным. Метаболический фенотип ОА – один из самых частых в реальной клинической практике. Применение биоактивного экстракта из мелкой морской рыбы (Амбене® Био) помогло достичь клинического улучшения, замедлить рентгенологическое прогрессирование ОА, что позволяет авторам рекомендовать более широкое использование препарата при данном фенотипе ОА.



Поступила / Received 01.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2025
Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Список литературы / References

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
- Каратеев ДЕ. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(9):38–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zrqudr>.
Karateev DE. Modern trends of pathogenetic therapy of osteoarthritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(9):38–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zrqudr>.
- Marciano G, Vocca C, Rania V, Citraro R, De Sarro G, Gallelli L. Metalloproteases in Pain Generation and Persistence: A Possible Target? *Biomolecules*. 2023;13(2):268. <https://doi.org/10.3390/biom13020268>.
- Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>.
- Hu W, Chen Y, Dou C, Dong S. Microenvironment in subchondral bone: pre-dominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(4):413–422. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089>.
- Lacourt M, Gao C, Li A, Girard C, Beauchamp G, Henderson JE, Laverty S. Relationship between cartilage and subchondral bone lesions in repetitive impact trauma-induced equine osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(6):572–583. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.004>.
- Ulivi V, Giannoni P, Gentili C, Cancedda R, Descalzi F. p38/NF- κ B-dependent expression of COX-2 during differentiation and inflammatory response of chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2008;104(4):1393–1406. <https://doi.org/10.1002/jcb.21717>.
- Jung YK, Han MS, Park HR, Lee EJ, Jang JA, Kim GW et al. Calcium-phosphate complex increased during subchondral bone remodeling affects earlystage osteoarthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):487. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18946-y>.
- De Palma A, Nalesso G. WNT Signalling in Osteoarthritis and Its Pharmacological Targeting. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;269:337–356. https://doi.org/10.1007/164_2021_525.
- De Santis M, Di Matteo B, Chisari E, Cincinelli G, Angele P, Lattermann C et al. The Role of Wnt Pathway in the Pathogenesis of OA and Its Potential Therapeutic Implications in the Field of Regenerative Medicine. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7402947. <https://doi.org/10.1155/2018/7402947>.
- Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79–85. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>.
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>.
- Maglaviceanu A, Wu B, Kapoor M. Fibroblast-like synoviocytes: Role in synovial fibrosis associated with osteoarthritis. *Wound Repair Regen*. 2021;29(4):642–649. <https://doi.org/10.1111/wrr.12939>.
- Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2921–2945. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S295224>.
- Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SS, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2>.
- Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191045>.
- Caporali R, Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, Parazzini F, Zaninelli A et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1 Suppl. 1):31–37. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.02.004>.
- Alenazi AM, Allothman S, Alshehri MM, Rucker J, Waitman LR, Wick J et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3539–3547. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04712-0>.
- Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):542–552. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2131/1357>.
Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542–552. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2131/1357>.
- Zhang Q, Zhao YX, Li LF, Fan QQ, Huang BB, Du HZ et al. Metabolism-Related Adipokines and Metabolic Diseases: Their Role in Osteoarthritis. *J Inflamm Res*. 2025;18:1207–1233. <https://doi.org/10.2147/JIR.S499835>.
- Samrath SJP, Venkatesan V, Ghosh S, Kotikalapudi N. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis – An Updated Review. *Curr Obes Rep*. 2023;12(3):308–331. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00520-5>.
- Fan J, Zhu J, Sun L, Li Y, Wang T, Li Y. Causal association of adipokines with osteoarthritis: a Mendelian randomization study. *Rheumatology*. 2021;60(6):2808–2815. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa719>.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217–1226. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgrad Med J*. 2012;88(1038):240–242. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.146399rep>.
- Ching K, Houard X, Berenbaum F, Wen C. Hypertension meets osteoarthritis – revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):533–549. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00650-x>.
- Xiong J, Long J, Chen X, Li Y, Song H. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3105248. <https://doi.org/10.1155/2020/3105248>.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536>.
Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536>.
- Алексеева ЛИ, Лила АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология*. 2021;15(2):112–119. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР, Гайдукова ИЗ, Гандолини Г, Зоннова ЕВ и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. *Современная ревматология*. 2019;13(4):143–147. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-143-147>.
Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, Gaydukova IZ, Gandolini G, Zonova EV et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(4):143–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-143-147>.
- Цурко ВВ, Замятин ЕА, Багирова ГГ. Остеоартрит: ведение пациентов и приверженность к лечению. *Медицинский совет*. 2017;20(2):134–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-134-137>.
Tsurko VV, Zamyatina EA, Bagrova GG. Osteoarthritis: management of patients and compliance to treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;20(2):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-134-137>.
- Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ, Сухинина АВ, Андрианова ИА, Меньшикова ИВ и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. *Современная ревматология*. 2022;16(6):64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-64-72>.
Feklistov AYU, Vorobieva LD, Alekseeva OG, Sukhinina AV, Andrianova IA, Menshikova IV et al. Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-64-72>.
- Данилов АВ, Лила АМ, Феклистов АЮ. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). *РМЖ*. 2021;29(7):74–78. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Dva_vzglyada_naproblemu_osteoartrita_iosteohondroza_sravnenie_podhodov_terapii_postreliz/.
Danilov AV, Lila AM, Feklistov AYU. Two views on the problem of osteoarthritis and osteochondrosis: comparison of approaches to the therapy (post-release). *RMJ*. 2021;29(7):74–78. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Dva_vzglyada_naproblemu_osteoartrita_iosteohondroza_sravnenie_podhodov_terapii_postreliz/.
- Клюева АА, Тотров ИН, Тейлоев ММ, Кулеева АМ, Кусова АБ, Албегова ЗА и др. Хрящевой гликопротеин-39 – лабораторный маркер динамики течения и эффективности лечения у пациентов с остеоартритом. *Медицинский алфавит*. 2023;9(5):57–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-57-63>.
Ktsoyeva AA, Totrov IN, Tebloev MM, Kupeeva AM, Kusova AB, Albegova ZA et al. Cartilaginous glycoprotein-39 as laboratory marker of dynamics of course and effectiveness of treatment in patients with osteoarthritis. *Medical Alphabet*. 2023;9(5):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-57-63>.
- Ханов АГ. Опыт применения современного хондропротектора у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации в стадии обострения. *Лечащий врач*. 2023;26(5):29–35. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.5.005>.
Khanov AG. Experience in the use of a modern chondroprotector in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization in the acute stage. *Lechaschi Vrach*. 2023;26(5):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.5.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**
 Концепция и дизайн исследования – **И.Б. Башкова**
 Написание текста – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**
 Сбор и обработка материала – **И.Б. Башкова**
 Обзор литературы – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**
 Анализ материала – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**
 Статистическая обработка – **Е.И. Бусалаева**
 Редактирование – **Е.И. Бусалаева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva**
 Study concept and design – **Inna B. Bashkova**
 Text development – **Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva**
 Collection and processing of material – **Inna B. Bashkova**
 Literature review – **Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva**
 Material analysis – **Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva**
 Statistical processing – **Elena I. Busalaeva**
 Editing – **Elena I. Busalaeva**
 Approval of the final version of the article – **Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru

Бусалаева Елена Исааковна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; доцент кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; busa-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru

Elena I. Busalaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute for Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; busa-elena@yandex.ru

Стресс-индуцированные реакции в практике врача первичного звена

Е.Ю. Эбзеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

О.Д. Остроумова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Н.А. Плотникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5454-9339>, na_tasah_90@mail.ru

С.В. Литвинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>, batyukina.svetlana@yandex.ru

Т.В. Филиппова¹, <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>, atv-tess@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Тревожные расстройства представляют собой одну из наиболее распространенных групп психических заболеваний в популяции и в общемедицинской практике. Эти расстройства могут проявляться в различных формах и оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, приводя к повышенной заболеваемости и частым обращениям за медицинской помощью. Психовегетативные нарушения как проявления и следствие стресс-индуцированных реакций играют важную роль в развитии и осложненном течении различных хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Значительно ухудшается качество жизни пациентов, что приводит к снижению физической активности, ухудшению общего самочувствия и, как следствие, увеличению числа неблагоприятных исходов. Наряду с этим существует недостаточный уровень осведомленности врачей о рисках, связанных с психоэмоциональным и физическим состоянием пациентов в условиях стресса. Коррекция стресс-индуцированных нарушений включает разные подходы, применяют как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. При выборе медикаментозного лечения особое внимание уделяется нескольким ключевым факторам, среди которых важнейшими являются доступность и хорошая переносимость препарата, эффективность и высокий профиль безопасности. Лекарственное средство для лечения стресс-индуцированного психовегетативного синдрома в терапевтических дозах должно способствовать быстрому купированию вегетативной дисфункции, восстановлению сна, эффективному снижению повышенного уровня тревожности, улучшению качества жизни пациента. Современные принципы терапии различных заболеваний определяют назначение в качестве стартовой терапии фиксированных комбинаций лекарственных средств с целью повышения эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: стресс, тревожное расстройство, психовегетативный синдром, качество жизни

Для цитирования: Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Плотникова НА, Литвинова СВ, Филиппова ТВ. Стресс-индуцированные реакции в практике врача первичного звена. *Медицинский совет*. 2025;19(3):145–150. <https://doi.org/10.21518/ms2025-083>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress-induced conditions in the practice of primary care physicians

Elizaveta Yu. Ebzeeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

Olga D. Ostroumova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Natalya A. Plotnikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5454-9339>, na_tasah_90@mail.ru

Svetlana V. Litvinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>, batyukina.svetlana@yandex.ru

Tatiana V. Filippova¹, <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>, atv-tess@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Anxiety disorders represent one of the most common groups of mental illness in the population and in general medical practice. These disorders can manifest in various forms and have a significant impact on the quality of life of patients, leading to increased morbidity and frequent calls for medical help. Psychoemotional disorders play an important role in the development and complicated course of various chronic non-communicable diseases, including cardiovascular diseases. The quality of life of patients significantly deteriorates, which leads to a decrease in physical activity, a deterioration in general well-being and, as a result, an increase in the number of adverse outcomes. On the other hand, there is an insufficient level of awareness among physicians of the risks associated with the psycho-emotional state of patients. Correction of psychoemotional disorders includes different approaches, both drug and non-drug methods of treatment are used. When choosing a drug, special attention is paid to several key factors, among which the most important are good tolerability of the drug, effectiveness and a high safety pro-

file. A drug for the treatment of stress-induced psychovegetative syndrome in therapeutic doses should contribute to the rapid relief of autonomic dysfunction, restoration of sleep, effective reduction of elevated levels of anxiety, and improvement of the patient's quality of life.

Keywords: stress, anxiety disorder, psychovegetative syndrome, quality of life

For citation: Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Plotnikova NA, Litvinova SV, Filippova TV. Stress-induced conditions in the practice of primary care physicians. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-083>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к постоянному росту числа стрессогенных факторов, негативно влияющих на здоровье человека и его профессиональный успех [1–3]. Исследования показывают, что люди с психоэмоциональными расстройствами умирают в среднем на 20 лет раньше, чем общая популяция [4]. Такое сокращение продолжительности жизни чаще всего связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), являющимися основной причиной смерти в данной категории [4]. Развитие ССЗ существенно повышает риск возникновения психоэмоциональных расстройств. Было показано, что вероятность формирования различных психических и эмоциональных нарушений у людей с ССЗ возрастает в 2–3 раза по сравнению со здоровыми лицами [5, 6]. Согласно крупным опросам, тревожными расстройствами страдает до 33,7% населения в течение жизни [7]. А по данным Американской психологической ассоциации, 41% взрослых из 122 стран мира в 2021 г. сообщили, что испытывают сильный стресс¹. Следует подчеркнуть значимый вклад пандемии COVID-19, которая оказала глубокое воздействие на психическое здоровье населения, вызвав значительный рост числа тревожных и депрессивных расстройств, влияющих как на прогноз, так и на качество жизни пациентов [4]. В то же время, несмотря на существование тесной взаимосвязи между психосоциальными факторами и физическим здоровьем, она часто остается незамеченной или недооценивается в повседневной клинической практике со стороны врачей общего профиля [4].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА КАК ФАКТОР РИСКА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Психоэмоциональные факторы риска (ФР) играют значительную роль в развитии ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Они включают широкий спектр нарушений эмоциональной сферы и изменений настроения, вызванных различными внешними и внутренними причинами [4]. К основным группам психоэмоциональных ФР, которые увеличивают риск возникновения и прогрессирования ССЗ и ХНИЗ, относятся острое и хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс), тревожные и депрессивные состояния [4]. Следует подчеркнуть, что психоэмоциональные ФР оказывают крайне негативное влияние на качество жизни

пациентов, существенно усложняют лечение ХНИЗ и снижают приверженность к здоровому образу жизни [4, 8].

По данным эпидемиологических исследований, тревожные расстройства затрагивают примерно 5–7% всего населения. Однако этот показатель варьируется в зависимости от региона и возраста исследуемой выборки. В общемедицинской практике тревожные расстройства диагностируются у около 25% пациентов. Это означает, что каждый четвертый человек, обращающийся за медицинской помощью, имеет признаки тревожного расстройства [9].

Тревожные состояния являются независимыми ФР ишемической болезни сердца (ИБС), кардиальных осложнений и смерти после инфаркта миокарда (ИМ). Была показана значительная связь тревожных расстройств и риска острого коронарного синдрома [10]. Тревожные расстройства особенно увеличивают риск возникновения и развития ССЗ в мужской популяции [11] и представляют прогностический риск для последующих серьезных неблагоприятных коронарных событий (ИМ, левожелудочковая недостаточность, инсульт) у лиц с установленными ССЗ [4, 10].

Клинические проявления тревожности представляют собой реакцию организма человека на неизвестную внутреннюю опасность, в чем заключается ее коренное отличие от страха, при котором опасность внешняя и определенная [12].

В норме тревога служит важным механизмом адаптации и является защитным сигналом. Она развивается как ответ организма в условиях воздействия стресса и имеет психическую (ощущение внутреннего напряжения, мрачных предчувствий) и соматическую (в виде симптомов вегетативной дисфункции) составляющие [13, 14]. Тревога позволяет человеку подготовиться к возможным трудностям и принять меры предосторожности. В развитии данной реакции принимают активное участие эндокринная, нервная и мышечная системы [4]. Однако чрезмерная или постоянная тревога может стать патологией, приводящей к тревожным расстройствам. В таком случае защитные механизмы выходят из-под контроля, вызывая дискомфорт и ухудшая качество жизни. Клиника тревожного расстройства также может включать нарушения сна различного характера. Риск развития нарушений сна на фоне тревожного расстройства возрастает в 1,39–4,24 раза [15]. Объективные исследования сна у людей с тревожными расстройствами подтверждают значительные изменения в структуре и качестве сна по сравнению со здоровыми людьми. Снижается общая продолжительность сна, увеличивается время засыпания, вариации в архитектуре глубокого сна (сна NREM) и снижение его эффективности по сравнению со здоровыми контрольными группами [16–18].

¹ Stress in America 2022. American Psychological Association. Available at: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2022/concerned-future-inflation>.

Сон представляет собой значимый механизм, обеспечивающий физическое и психологическое благополучие организма, и включает два качественно различных состояния: медленный (ортодоксальный, или NREM-фаза) и быстрый (парадоксальный, или REM-фаза) сон [19].

Фаза медленного сна играет важнейшую роль в процессах восстановления и обновления организма. Во время этой фазы доминирует парасимпатическая нервная система, что обеспечивает состояние покоя и релаксации: замедляется сердечный ритм, снижается артериальное давление и расслабляются мышцы. Во время медленного сна происходит активная выработка ряда гормонов, играющих ключевую роль в обновлении организма [20–24]. Во время быстрого сна (REM-фазы) происходят процессы, связанные с обработкой информации и формированием памяти, происходит обмен информацией между сознанием и подсознанием [24, 25].

В основе коморбидности тревожных расстройств и нарушений сна лежит общий патогенетический механизм, связанный с гиперактивацией, дисрегуляцией нейротрансмиттерных систем, включая холинергические и ГАМК- (гамма-аминомасляная кислота) эргические механизмы [19]. Гипервозбуждение и недостаток сна нарушают функционирование кортиколимбической системы головного мозга, что сопровождается изменениями аффективной реактивности [26].

СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Стресс является неспецифической реакцией организма на физическое или психологическое воздействие, которое нарушает его гомеостаз, оказывая негативное влияние на здоровье, трудоспособность и качество жизни населения. Лица, испытывающие хронический стресс, чаще проявляют привычки пагубного для здоровья поведения: недостаточное или избыточное питание, низкую физическую активность, злоупотребление алкоголем, курение и др., что непосредственно сказывается на состоянии их здоровья и качестве жизни в целом [4].

Стресс считается одним из значимых ФР для развития и прогрессирования множества заболеваний, включая ССЗ, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение и другие ХНИЗ [27–30].

Одна из самых сложных проблем – это стрессы, связанные с работой, которые способны существенно повлиять на физическое и психическое здоровье сотрудников и оказать негативное влияние на эффективность работы организаций. К таким стрессам можно отнести высокую продолжительность рабочего дня, неудовлетворенность работой, напряженные отношения с коллегами и руководством, профессиональную деятельность, связанную с психоэмоциональными перегрузками в условиях острого дефицита времени и т. д. [4]. Согласно исследованиям, каждый четвертый работающий указывает на то, что стрессы, связанные с работой, отрицательно сказываются на его психическом благополучии [31, 32]. Негативное влияние «рабочего» стресса на здоровье при ССЗ,

связанных с атеросклерозом, не зависит от обычных ФР и их лечения. Хронический рабочий стресс увеличивает риск преждевременного развития ИБС в 1,2–1,5 раза, особенно для лиц, не достигших 50 лет. Связанный с работой стресс является ФР развития ССЗ у мужчин молодого возраста и увеличивает риск ССЗ почти на 50% [27, 29–31].

Частота инсульта и ИБС у женщин с высоким уровнем стресса в 2 раза выше по сравнению с теми, кто имел низкий уровень стресса. У женщин также выявлена взаимосвязь между хроническим стрессом и повторными ишемическими событиями [33]. Исследования показывают, что у людей с большими производственными нагрузками чаще присутствуют традиционные ФР ССЗ, в т. ч. курение, низкая физическая активность, ожирение и СД2, что ассоциируется с наличием психосоциального стресса [34, 35].

Острые стрессы, связанные с физическими и психическими травмами, угрозой смерти, смертью близких, стихийными бедствиями, военными и другими негативными событиями, а также последующие переживания травмирующих событий (посттравматический стресс) могут быть одним из ФР возникновения ССЗ, СД2, артрита, провоцировать сердечно-сосудистые события и увеличить смертность, особенно у лиц, ранее имевших ИБС. Стресс оказывает негативное влияние на физическое, психическое и эмоциональное здоровье, поэтому существует острая необходимость в профилактических мерах и техниках коррекции [4].

Следует отметить, что купирование острого стресса является ключевым моментом для предотвращения формирования тревожного расстройства.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ И СТРЕССА

Наличие острого стресса и тревожного расстройства может сформировать у пациента искаженное восприятие своего состояния, с акцентированностью внимания только на основных, интересующих его жалобах, что способно затруднить постановку правильного диагноза [19]. Адекватная оценка выраженности психоэмоциональных ФР позволит выявить лиц с высоким риском и своевременно провести комплекс как немедикаментозных, так и медикаментозных мероприятий по их предотвращению и дальнейшей коррекции. Проводится оценка жалоб, анамнеза и данных объективного осмотра пациента. Должны быть уточнены органическая патология и ятрогенные факторы как возможная причина вышеуказанных состояний [19].

В качестве метода экспресс-диагностики уровня стресса (психоэмоционального напряжения) рекомендуется применять тест Ридера в адаптации О.С. Копиной [4].

Для проведения скрининга тревоги и депрессии рекомендуется использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale HADS) [36].

Следует отметить, что существуют ситуации, когда пациентам требуется консультация психиатра. Это симптомы или жалобы со стороны пациента, являющиеся абсолютными показаниями к консультации психиатра или психотерапевта: суицидальные мысли, намерения или действия (в т. ч. в анамнезе); наличие бреда и/или

галлюцинаций; психические заболевания в анамнезе; >11 баллов по шкале HADS [4].

Немедикаментозные методы лечения широко распространены и включают повышение уровня психологического образования, поведенческую и социальную коррекцию, направленную на управление психоэмоциональными ФР (стресс, тревога, тревожно-депрессивные состояния) [37].

Наиболее эффективная тактика ведения пациентов с психоэмоциональными расстройствами включает комплексное лечение: фармакотерапию, психотерапию и социальную реабилитацию [38]. Основные классы психотропных препаратов, применяемых для коррекции психических расстройств – это антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, антипсихотики, ноотропы, нормотимики и психостимуляторы [4].

При назначении лекарственного средства в первую очередь учитываются клиническая характеристика имеющегося психического расстройства и состояние соматического здоровья пациента. Учитывая возможность негативного влияния терапии психотропными средствами у пациентов с соматическими заболеваниями, особенно с ССЗ, СД2, нарушениями функции печени или почек, врачи-терапевты и кардиологи должны обладать необходимыми знаниями для обеспечения безопасности их применения [4].

В практике врача нередко возникают ситуации, когда пациент не готов или не желает применять психотропную терапию. В таких случаях важно найти альтернативные подходы, которые помогут пациенту справиться с тревогой и улучшить общее состояние.

В общесоматической практике для купирования острых стрессовых реакций и тревожных расстройств, а также для симптоматического лечения вегетативной дисфункции при стрессогенных ситуациях, проявляющейся нарушением сна, раздражительностью, головной болью, тошнотой, гипергидрозом, колющими и давящими болями в области сердца, подъемами артериального давления, тахикардией, ощущением нехватки воздуха и другими разнообразными проявлениями, специалисты разного профиля применяют валокордин [39].

В его состав входят фенobarбитал и этилбромизовалерианат, мятное масло, хмелевое масло, этанол 96%, калия гидроксид и вода очищенная. Фенobarбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом. Способствует снижению возбуждения центральной нервной системы (ЦНС) и облегчает наступление естественного сна. Этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие. Масло мяты усиливает терапевтический эффект основных компонентов и оказывает легкое спазмолитическое, обезболивающее действие [40].

Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и применяется до еды с небольшим количеством жидкости. Дозировка устанавливается врачом. Взрослым назначают по 22–30 капель 3 раза в день. При нарушениях засыпания дозу можно увеличить до 45 капель. Длительность применения препарата устанавливается индивидуально врачом. Следует отметить, что при кратковременном применении препарата отсутствует эффект привыкания и низкая вероятность развития когнитивных нарушений.

Назначение валокордина требует особой осторожности в ряде случаев. Одновременное применение с нейролептиками и транквилизаторами усиливает действие каждого из компонентов препарата, а со стимуляторами ЦНС ослабляет. Алкоголь усиливает эффекты препарата валокордин и может повышать его токсичность, что необходимо учитывать при назначении. При длительном применении препарата возможно формирование лекарственной зависимости, а также накопление брома в организме и развитие отравления.

Было показано, что применение валокордина в составе комплексной терапии может быть эффективным при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом [39]. При использовании валокордина коротким курсом в терапевтической дозировке 15 капель 3 раза в день отмечалось заметное уменьшение клинических проявлений соматоформной вегетативной дисфункции, при этом препарат не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, обладал хорошей переносимостью и не вызывал привыкания [39].

Подходы к лечению пациентов в общеврачебной практике предполагают назначение препаратов, обладающих эффективностью и высоким профилем безопасности. Назначение препаратов для лечения психоэмоциональных нарушений, проявляющихся тревожными расстройствами и стрессом, не должно сопровождаться рисками привыкания, развития синдрома отмены и повышения побочных эффектов при взаимодействии с другими соматотропными лекарственными средствами.

Препарат валокордин эффективно купирует различные стресс-индуцированные реакции, в т. ч. стресс, тревожные расстройства, симптомы вегетативной дисфункции и периодические нарушения сна, а также хорошо переносится и удобен в применении, что повышает приверженность пациентов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность и полиморбидность у пациентов общесоматического профиля подразумевают наличие у одного пациента сразу нескольких заболеваний, которые могут взаимно усугублять течение друг друга. Особенно интересным представляется сочетание стресса, тревожных расстройств, нарушений сна и соматических заболеваний.

Целью терапии полиморбидных пациентов является устранение общих патогенетических механизмов развития имеющихся патологических состояний с применением препаратов, обладающих высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) является препаратом, соответствующим современным требованиям лекарственной эффективности и безопасности, и может применяться у пациентов, испытывающих стрессогенные ситуации, нарушения сна и проявления вегетативной дисфункции. Препарат рекомендован к широкому применению в общеврачебной практике.



Поступила / Received 10.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 06.03.2025

Список литературы / References

- Kivimäki M, Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):630. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0630-8>.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017;16:1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>.
- Соколов ЕИ, Остроумова ОД, Первичко ЕИ, Гусева ТФ, Барышникова ЗМ. Психологические и гемодинамические особенности больных артериальной гипертензией при эмоциональном стрессе. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(1):29–33. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2005-11-1-29-33>. Sokolov YE, Ostroumova OD, Pervichko YE, Guseva TF, Baryshnikova ZM. The psychological and hemodynamic features of patients with arterial hypertension under emotional stress. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2005;11(1):29–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2005-11-1-29-33>.
- Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>. Drapkina OM, Shishkova VM, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
- Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom*. 2007;76(6):354–360. <https://doi.org/10.1159/000107563>.
- Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1827–1845. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041>.
- Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>.
- Шишкова ВН. Стратегия ведения и профилактики психосоциальных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;17(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>. Shishkova VN. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
- Воробьева ОВ. Стресс-индуцированные психовегетативные реакции. *РМЖ*. 2005;13(12):798–801. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii/. Vorobeva OV. Stress-induced psychovegetative reactions. *RMJ*. 2005;13(12):798–801. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii/.
- Погосова НВ, Бойцов СА, Оганов РГ, Костюк ГП, Соколова ОЮ, Юферева ЮМ и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;58(11):5–16. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10193>. Pogosova NV, Boitsov SA, Oganov RG, Kostyuk GP, Sokolova OYu, Yufereva YuM et al. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(11):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10193>.
- Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова МГ, Драпкина ОМ, Гаврилова НЕ, Еганян РА и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Eganyan RA et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
- Смуглевич АБ. *Депрессии в общей медицине: руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2001. 782 с. Режим доступа: <https://www.psychiatry.ru/lib/1/book/22>.
- Селье Г, Кандорр ВИ, Рогов АА, Дурмишьян МГ (ред.). *Очерки об адаптационном синдроме*. М.: Медгиз; 1960. 254 с. Режим доступа: <https://djuv.online/file/F5CyMpbH98nY1>.
- Котова ОВ, Акарачкова ЕС, Беляев АА. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет*. 2018;(21):50–55. Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>. Kotova OV, Akarachkova ES, Belyaev AA. Psychovegetative syndrome: challenges in diagnosis and effective treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(21):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>.
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>.
- Cox RC, Olatunji BO. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *J Anxiety Disord*. 2016;37:104–129. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.001>.
- Stein MB, Enns MW, Kryger MH. Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disord*. 1993;28(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90071-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90071-q).
- Alfano CA, Patriquin MA, De Los Reyes A. Subjective – Objective Sleep Comparisons and Discrepancies Among Clinically-Anxious and Healthy Children. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43(7):1343–1353. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0018-7>.
- Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Тревожные расстройства и нарушения сна. *Медицинский совет*. 2022;16(11):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>. Ebzeeva EYu, Polyakova OA. Anxiety and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.
- Полуэктов МГ, Преображенская ИС. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):68–73. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-68-73>. Poluektov M, Preobrazhenskaya IS. Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-68-73>.
- Ковальзон ВМ. *Основы сомнологии. Физиология и нейрорхимия цикла «бодрствование–сон»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. 239 с. Режим доступа: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/Hyf69HJJE9hWQI5PIInK8Bn1EtGY7wbx2e9LjagEvXnz6vXRcmE0DdYned4BK_QB1L2_ymcPF_XPxd05y2MuAvHFLZ2pD8sHgrO2YgawcBL6LgLOL/Kovalzon_V_M_Osnovy_somnologii_fiziologia_i_neyrokhimia_tsikla_bodrstvovanie-son.pdf.
- Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Воробьева ОВ, Данилов АБ, Дюкова ГМ, Колосова ОА и др. *Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 1998. 752 с. Режим доступа: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/LtPIK38liuwvtlz3eX2qTySFmWB0dryMC6xV-D5cZW-amF20zQkv32-KbHzMy5wz07yNrzvEaThl-xvJSX9i1s_gAkPZnBEeti2rVBD3lsFyD/Vegativnyye_rasstroystva_Klinika_diagnosticsika_lechenie_Veyn_A_M.pdf.
- Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687–701. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6>.
- Гордеев КС, Ермолаева ЕЛ, Жидков АА, Илюшина ЕС, Федосеева ЛА. Физиология сна и его влияние на работу мозга человека. *Современные научные исследования и инновации*. 2018;(12). Режим доступа: <https://web.snauka.ru/issues/2018/12/88012>. Gordeev KS, Ermolaeva EL, Zhidkov AA, Ilyushina ES, Fedoseeva LA. Physiology of sleep and its impact on human brain function. *Modern Scientific Researches and Innovations*. 2018;(12). (In Russ.) Available at: <https://web.snauka.ru/issues/2018/12/88012>.
- Левин ЯИ. Радости и печали сна. *РМЖ*. 2008;27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoiy_sindrom/Radosti_i_pecchali_sna/. Levin YaI. Joys and Sorrows of Sleep. *RMJ*. 2008;27. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoiy_sindrom/Radosti_i_pecchali_sna/.
- Omideade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav*. 2010;99(5):651–656. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.01.028>.
- Pedersen SS, von Känel R, Tully PJ, Denollet J. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(Suppl. 3):108–115. <https://doi.org/10.1177/2047487317703827>.
- Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1295–1302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>.
- Heslop P, Smith GD, Carroll D, Macleod J, Hyland F, Hart C. Perceived stress and coronary heart disease risk factors: the contribution of socioeconomic position. *Brit J Health Psychol*. 2001;6(Pt 2):167–178. <https://doi.org/10.1348/135910701169133>.
- Ng DM, Jeffery RW. Relationships between perceived stress and health behaviors in a sample of working adults. *Health Psychol*. 2003;22(6):638–642. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.638>.
- Кислицына ОА. *Неравенство в распределении доходов и здоровья в современной России*. М.: ИЦ ИСПН. 2005. 376 с.
- Римашевская НМ, Кислицына ОА. Неравенство доходов и здоровья. *Народонаселение*. 2004;(2):5–17. Режим доступа: <http://www.kislitsyna.ru/data/files/narodonaselenie/2004%20Income%20inequality%20and%20health.pdf>. Rimashevskaya NM, Kislitsyna OA. Income inequality and health. *Narodonaselenie*. 2004;(2):5–17. (In Russ.) Available at: <http://www.kislitsyna.ru/data/files/narodonaselenie/2004%20Income%20inequality%20and%20health.pdf>.
- Layte R. The Association Between Income Inequality and Mental Health: Testing Status Anxiety, Social Capital, and Neo-Materialist Explanations.

- Eur Sociol Rev.* 2012;28(4):498–511. Available at: <https://www.jstor.org/stable/23272534>.
34. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: A causal review. *Soc Sci Med.* 2015;128:316–326. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.12.031>.
 35. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2468–2481. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0707519>.
 36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
 37. Thompson DR, Ski CF. Psychosocial interventions in cardiovascular disease – what are they? *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(6):916–917. <https://doi.org/10.1177/2047487313494031>.
 38. Краснов ВН, Вельтищев ДЮ, Бобров АЕ, Довженко ТВ. *Расстройства аффективного спектра в общей медицинской практике (принципы терапии и партнерского взаимодействия психиатров и интернистов): методические рекомендации.* М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 2021. 32 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fmetnp>.
 39. Куташов ВА. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет.* 2018;(18):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
 40. Kutashev VA. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(18):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
 40. Cases J, Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab.* 2011;4(3):211–218. <https://doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.А. Плотникова, С.В. Литвинова

Написание текста – Н.А. Плотникова, Е.Ю. Эбзеева

Обзор литературы – Е.Ю. Эбзеева, Н.А. Плотникова, О.Д. Остроумова, С.В. Литвинова, Т.В. Филиппова

Анализ материала – Е.Ю. Эбзеева, Н.А. Плотникова, О.Д. Остроумова, С.В. Литвинова, Т.В. Филиппова

Редактирование – Е.Ю. Эбзеева, Н.А. Плотникова, О.Д. Остроумова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Д. Остроумова Е.Ю. Эбзеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova, Natalia A. Plotnikova, Svetlana V. Litvinova

Text development – Natalia A. Plotnikova, Elizaveta Yu. Ebzeeva

Literature review – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Natalia A. Plotnikova, Olga D. Ostroumova, Svetlana V. Litvinova, Tatiana V. Filippova

Material analysis – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Natalia A. Plotnikova, Olga D. Ostroumova, Svetlana V. Litvinova, Tatiana V. Filippova

Editing – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Natalia A. Plotnikova, Olga D. Ostroumova

Approval of the final version of the article – Olga D. Ostroumova, Elizaveta Yu. Ebzeeva

Информация об авторах:

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; veta-veta67@mail.ru
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Плотникова Наталья Андреевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; na_tasah_90@mail.ru
Литвинова Светлана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; batyukina.svetlana@yandex.ru

Филиппова Татьяна Владимировна, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; atv-tess@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; veta-veta67@mail.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Natalia A. Plotnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; na_tasah_90@mail.ru

Svetlana V. Litvinova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; batyukina.svetlana@yandex.ru

Tatiana V. Filippova, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; atv-tess@mail.ru