

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



медицинский совет

2025 | Том 19 | № 12

MEDICAL COUNCIL

MEDITSINSKIY SOVET

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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



NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY



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 Шпынина

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 Прессы 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 «Фонтографика»

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

Дата выхода в свет 31 июля 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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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	«Акушерство и 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 Юрьевна	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. Адаев 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	31.10.2025
№17	«Акушерство и 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. Адаев 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:
REMEDİUM 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.ФС77-30814 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, Information 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. Reproduction 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 "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

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

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)

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

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

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 Vandendplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (педиатрия, гастроэнтерология)

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

Вялкова 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) (отоларингология)

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 Санния (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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. Владимировского (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)

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

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)

Свекнкова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №9 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (дерматология)

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

Семиглазов 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.В., 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.П., 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)

Таранущенко 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)

Ялевов 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 Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar 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. Vladimirsy (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. Vizel, 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. Erochenkov, 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. Zakhارова, 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 (Saint 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. (Med.), Prof., Sverzhevskiy 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. Vladimirsy (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 (Saint Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

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

Yu.L. Mizeritskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltishev 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. Mikhin, 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 (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

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

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

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

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint 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 (Saint 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. Tarunushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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 (Saint 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

- Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.
Нейропротекционная терапия при
атеротромботическом инсульте 14
- Есин Р.Г., Горобец Е.А., Шарафеев Э.Ф., Маштакова А.И.
Болезнь церебральных мелких сосудов
и рассеянный склероз: сходства и различия 22

Головная боль и головокружение

- Головачева В.А., Строков И.А.
Хроническая мигрень с наличием
и без хронической инсомнии 30

Терапия боли

- Пизова Н.В., Лебедева О.С., Пизов Н.А.
Постинсультная боль в плече на этапе медицинской
реабилитации (пилотное исследование) 38

Неврно-психические расстройства

- Петелин Д.С., Борисенко Е.А., Долгополова Ю.В., Семин С.А.,
Сорокина О.Ю., Струкова А.В., Воронова Е.И.
Место неврастении в структуре психических
расстройств в XXI веке: серия клинических наблюдений
и обзор литературы 45
- Есин Р.Г., Маштакова А.И., Есин О.Р., Сахапова Л.Р.
Инсомния – значимый фактор когнитивных нарушений:
обзор литературы и клиническое наблюдение 55
- Сиволап Ю.П., Портнова А.А.
Антидепрессанты первой линии: селективные
ингибиторы обратного захвата серотонина 64
- Пизова Н.В., Пизов А.В., Соловьев И.Н.
Влияние стресса на организм человека 73

Нейродегенеративные заболевания

- Бордовский С.П., Муртазина Р.Т., Андреев С.С., Мейнова Т.О.,
Горлова Ю.И., Таранова А.Д., Котенко В.Д., Зинченко О.О.,
Муравьева С.С., Шевцова К.В.
Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным
током при болезни Паркинсона 82

Заболевания периферической нервной системы

- Ворохобина Н.В., Баранов В.Л., Калугина В.В.,
Шорохова П.Б., Гришаева В.А.
Комплексный подход к патогенетически ориентированной
фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом
с диабетической дистальной полинейропатией 92
- Ахмеджанова Л.Т., Щербанина В.Ю., Солдатенкова А.Ю.
Туннельные невропатии нервов рук: клинические
симптомы и тактика лечения 101

Демиелинизирующие заболевания

- Хачанова Т.В., Краснов В.С., Евдошенко Е.П.,
Закройщикова И.В., Касаткин Д.С., Коробко Д.С., Котий С.А.,
Кузнецов П.А., Новикова Е.С., Попова Е.В., Тотолян Н.А.,
Трифонова Н.С., Шумилина М.В., Якушина Т.И.,
Давыдовская М.В.
Анти-CD20-терапия и планирование беременности
при рассеянном склерозе 110

- Попова Е.В., Сосина В.Б., Шаранова С.Н., Золотова С.Н.,
Шалабанова И.М., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В.,
Горшкова Л.Ю., Фехретдинова Д.М., Смирнова Н.Ф.,
Поневежская Е.В., Кукушкина А.Д., Лысогорская Е.В.,
Дубченко Е.А., Вещунова Е.В., Белов С.Е., Арзуманян Н.Ш.,
Якушин Д.М., Татаренко А.И.
Кладрибин в таблетках в реальной клинической
практике: результаты лечения 267 пациентов
с рассеянным склерозом в Москве 120

- Давыдовская М.В., Арзуманян Н.Ш., Дубченко Е.А., Сосина В.Б.,
Шумилина М.В., Кривомлина Е.В., Горшкова Л.Ю.,
Сутормин М.В., Соколова А.А., Бахтиярова К.З., Лелохина А.В.,
Черепянский М.С., Евдошенко Е.П.
Применение сипонимода в реальной клинической
практике в России 128

Детская неврология

- Нестеровский Ю.Е.
Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у детей
после черепно-мозговой травмы: причины
возникновения, клиника и терапия 142

Ревматология

- Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Долгов Н.В.
Нефропротективный потенциал уратснижающей терапии 154
- Никитинская О.А., Торопцева Н.В., Насонов Е.Л.
Риск остеопоротических переломов у жителей
Центрального федерального округа: результаты
эпидемиологического исследования 163

- Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.
Доклинический ревматоидный артрит: современный
взгляд на патогенез и возможности профилактики 172

- Башкова И.Б., Бусалаева Е.И., Тимофеева А.Г.
Управление остеоартритом на ранней стадии
развития заболевания 182

- Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И.,
Насонов Е.Л.
Изменение параметров костной ткани и показателя
боли в поясничном отделе позвоночника у пациентов
с ревматоидным артритом 192

Практика

- Головачева В.А., Головачева А.А.
Реальная практика ведения пациентов
с хронической мигренью 200

Content

News, discoveries and events 7

- Maximova M.Yu., Ayrapetova A.S.
 Neuroprotection in atherothrombotic stroke 14
- Esin R.G., Gorobets E.A., Sharafeev E.F., Mashtakova A.I.
 Cerebral small vessel disease and multiple sclerosis:
 Similarities and differences 22

Cerebrovascular diseases

- Golovacheva V.A., Strokov I.A.
 Chronic migraine with and without chronic insomnia 30

Pain therapy

- Pizova N.V., Lebedeva O.S., Pizov N.A.
 Post-stroke shoulder pain in the medical rehabilitation
 phase (pilot study) 38

Neuropsychiatric disorders

- Petelin D.S., Borisenko E.A., Dolgopolova Yu.V., Semin S.A.,
 Sorokina O.Yu., Strukova A.V., Voronova E.I.
 The place of neurasthenia in the structure of mental
 disorders in the 21st century: A series of clinical cases
 and a literature review 45
- Esin R.G., Mashtakova A.I., Esin O.R., Sakhapova L.R.
 Insomnia is a significant factor in cognitive impairment:
 Literature review and clinical observation 55
- Sivolap Yu.P., Portnova A.A.
 First-line antidepressants: selective serotonine reuptake
 inhibitors 64
- Pizova N.V., Pizov A.V., Solovyov I.N.
 Effects of stress on the human body 73

Neurodegenerative diseases

- Bordovsky S.P., Murtazina R.T., Andreev S.S., Meinova T.O.,
 Gorlova Iu.I., Taranova A.D., Kotenko V.D., Zinchenko O.O.,
 Muraveva S.S., Shevtsova K.V.
 Transcranial direct current stimulation in Parkinson's
 disease 82

Peripheral nervous system diseases

- Vorokhobina N.V., Baranov V.L., Kalugina V.V., Shorokhova P.B.,
 Grishaeva V.A.
 An integrated approach to pathogenetic-oriented
 pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus
 and diabetic distal polyneuropathy 92
- Akhmedzhanova L.T., Shcherbanina V.Yu., Soldatenkova A.Yu.
 Entrapment neuropathies of the arm nerves: Clinical
 symptoms and therapeutic approaches 101

Demyelinating diseases

- Khachanova N.V., Krasnov V.S., Evdoshenko E.P.,
 Zakroyshchikova I.V., Kasatkin D.S., Korobko D.S., Kotiy S.A.,
 Kuznetsov P.A., Novikova E.S., Popova E.V., Totolyan N.A.,
 Trifonova N.S., Shumilina M.V., Yakushina T.I., Davydovskaya M.V.
 Anti-CD20 therapy and pregnancy planning
 in multiple sclerosis 110

- Popova E.V., Sosina V.B., Sharanova S.N., Zolotova S.N.,
 Shalabanova I.M., Khachanova N.V., Davydovskaya M.V.,
 Gorshkova L.Yu., Fekhretdinova D.M., Smirnova N.F.,
 Ponevezhskaya E.V., Kukushkina A.D., Lysogorskaia E.V.,
 Dubchenko E.A., Veshchunova E.V., Belov S.E., Arzumanyan N.Sh.,
 Yakushin D.M., Tatarenko A.I.
 Cladribine in tablets in real clinical practice: Results
 of treatment of 267 patients with multiple sclerosis
 in Moscow 120

- Davydovskaya M.V., Arzumanyan N.Sh., Dubchenko E.A.,
 Sosina V.B., Shumilina M.V., Krivomlina E.V., Gorshkova L.Yu.,
 Sutormin M.V., Sokolova A.A., Bakhtiyarova K.Z., Lelyukhina A.V.,
 Cherepyansky M.S., Evdoshenko E.P.
 Real-word experience with siponimod in Russia 128

Child neurology

- Nesterovskiy Yu.E
 Cognitive and psycho-emotional disorders in children
 after traumatic brain injuries: Causes, clinical picture
 and therapy 142

Rheumatology

- Dolgova L.N., Krasivina I.G., Dolgov N.V.
 Nephroprotective potential of urate reducing therapy 154
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L.
 Risk of osteoporotic fractures for Central Federal District
 residents: Results from the epidemiologic study 163
- Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.
 Preclinical rheumatoid arthritis: A modern view
 of the pathogenesis and possibilities of prevention 172
- Bashkova I.B., Busalaeva E.I., Timofeeva A.G.
 Managing osteoarthritis in the early stages of the disease 182
- Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I.,
 Nasonov E.L.
 Changes in bone tissue parameters and pain index
 in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis 192

Practice

- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
 Real-life practice for managing patients with
 chronic migraine 200

Нейропротекционная терапия при атеротромботическом инсульте

М.Ю. Максимова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

А.С. Айрапетова, <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>, aairapetova@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Кумулятивный метаанализ рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований терапии ишемического инсульта (ИИ) подтвердил повышение восстановления функциональной независимости при лечении цитиколином. Эффект отмечается при применении цитиколина в ранние сроки ИИ. Для подтверждения международных данных в отношении отечественного препарата цитиколина (Цересил® Канон) в Научном центре неврологии был проанализирован собственный клинический материал его применения у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Цель. Оценить эффективность применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) в остром периоде атеротромботического инсульта после проведения системного тромболизиса.

Материалы и методы. Группу исследования составили 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет) с первичным атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса. Пациенты были случайным образом распределены для получения препарата цитиколин или стандартной терапии через 24 ч после реканализации. Рандомизация проводилась методом конвертов. Пациентам ($n = 24$, средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов) в схему стандартного лечения был добавлен цитиколин в дозе 2 000 мг/сут (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) внутривенно капельно в течение 10 дней, затем цитиколин в дозе 1 000 мг/сут (раствор для приема внутрь 100 мг/мл) внутрь перорально в течение 45 дней. В качестве группы сравнения (стандартной терапии) наблюдались 19 пациентов с ИИ (средний возраст 63 ± 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым проводился системный тромболизис, однако цитиколин не назначался.

Результаты. Оценке по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) ≤ 2 баллов (легкая степень инвалидности и функциональной независимости) к 56-м сут. лечения соответствовали 70,8% пациентов с атеротромботическим инсультом, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин. У пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин не назначался, данный показатель составил 36,8%. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

Заключение. Назначение пациентам с атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса препарата цитиколин в дозе 2000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем внутрь перорально по 1000 мг (10 мл раствора) в течение 45 дней в составе стандартной терапии способствует положительной динамике функционального статуса.

Ключевые слова: нейропротекция, цитиколин, Цересил® Канон, инсульт, ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, функциональное восстановление

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН №122041300193-8.

Для цитирования: Максимова МЮ, Айрапетова АС. Нейропротекционная терапия при атеротромботическом инсульте. Медицинский совет. 2025;19(12):14–20. <https://doi.org/10.21518/ms2025-291>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotection in atherothrombotic stroke

Marina Yu. Maximova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

Aleksandra S. Ayrapetova, <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>, aairapetova@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. A cumulative meta-analysis of randomized multicentre placebo-controlled studies of ischemic stroke (IS) therapy confirmed benefit of citicoline treatment in terms of increase of chance for better recovery of functional independence. The effect was observed in cases when citicoline was used at the early stages of IS. To confirm international evidence for the domestic citicoline (Ceresil® Canon), the Research Centre of Neurology analysed its own clinical material on its use in patients with acute ischemic stroke.

Aim. To evaluate the efficacy of citicoline (Ceresil® Canon) in the acute phase of atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis.

Materials and methods. The study group included 43 patients (27 men and 16 women, mean age 62 ± 11 years) with primary atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis. Patients were randomly assigned to receive citicoline or standard therapy at 24 hours after recanalization. Randomization was conducted using a method with sealed envelopes. Patients ($n = 24$,

mean age 59 ± 12 years; 17 men, 7 women; NIHSS score of 12 (9; 14) after systemic thrombolysis) received citicoline at a dose of 2,000 mg/day (solution for intravenous and intramuscular administration 250 mg/ml) IVFD for 10 days as part of standard therapy regimen, then citicoline at a dose of 1,000 mg/day (oral solution 100 mg/ml) for oral use for 45 days. The comparator group (standard therapy) included 19 patients with ischemic stroke (mean age 63 ± 12 years; 10 men, 9 women; NIHSS score of 11 (8; 13)), who underwent systemic thrombolysis, but did not receive citicoline.

Results. 70.8% of patients with atherothrombotic stroke who received citicoline added to their treatment regimen after systemic thrombolysis achieved a score of ≤ 2 on the modified Rankin Scale (mRS) (mild disability and functional independence) by day 56 of treatment. Patients who did not receive citicoline after systemic thrombolysis and achieved this score accounted for 36.8%. The differences between the groups were statistically significant ($p = 0.034$).

Conclusion. Prescription of citicoline to patients with atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis at a dose of 2000 mg/day IVFD for 10 days, followed by oral use at a dose of 1000 mg (10 ml of solution) for oral use 45 days as part of standard therapy allows to achieve improvement of functional status.

Keywords: neuroprotection, citicoline, Ceresil® Canon, stroke, ischemic stroke, atherothrombotic stroke, recovery of function

Acknowledgment. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology No 122041300193-8.

For citation: Maximova MYu, Ayrapetova AS. Neuroprotection in atherothrombotic stroke. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-291>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является клиническим синдромом сосудистого генеза, развивающимся вследствие поражения ткани мозга, исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения – сосудов, сердца, крови. Его клинические проявления связаны, как правило, с тяжелыми структурными изменениями ткани головного мозга, приводящими к нарушениям движений, чувствительности, речи, когнитивных функций [1].

За последние три десятилетия общемировые показатели заболеваемости и смертности от инсульта снизились. Однако во всех странах мира увеличилось абсолютное число людей, перенесших инсульт, а также умерших или оставшихся стойко инвалидизированными вследствие инсульта. Среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращается не более 3–23%; 85% пациентов требуется постоянная медико-социальная поддержка, а у 20–30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация. Начиная с 2016 г. инсульт является второй ведущей причиной смерти и инвалидизации в мире. С 2010 г. наблюдается рост глобальных показателей смертности и лет жизни с инвалидностью / нетрудоспособностью (DALY – годы жизни с инвалидностью / нетрудоспособностью) по причине инсульта. Самые высокие из них наблюдаются в странах Восточной Европы и Восточной Азии, при этом основная часть бремени инсульта (75% смертельных исходов и 81% DALY) приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [2, 3].

Эпидемиологические исследования Научного центра неврологии показали, что частота развития инсульта в России составляет 2,0–3,5 случая на 1000 жителей в год. Основанные на этих данных расчеты показывают, что ежегодно в стране происходит более 400 тыс. случаев инсульта, другими словами, примерно 1% взрослого населения когда-либо переносили острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1].

Высокий класс (I) и уровень доказательности (A) в отношении влияния на прогноз ишемического инсульта (ИИ) имеют 5 положений:

1) неотложная госпитализация больных с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с ОНМК;

2) назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч с момента появления первых симптомов заболевания;

3) проведение системного тромболизиса тщательно отобранным пациентам в первые 4,5 ч ИИ;

4) выполнение механической экстракции тромба с помощью стентов-ретриверов в первые 6–16 ч инсульта пациентам с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент M1) средней мозговой артерии (СМА);

5) декомпрессивная гемикраниэктомия для лечения отека головного мозга, сопровождающегося смещением ствола мозга, при окклюзии СМА в течение первых 48 ч ИИ [4–6].

Однако строгие временные рамки и критерии отбора пациентов ограничивают реальную возможность проведения тромболизиса и тромбэктомии. В этой связи потребность в нейропротекционной терапии как альтернативном и широко доступном направлении при лечении ИИ по-прежнему велика [1, 7, 8].

Под нейропротекцией в проблематике ИИ подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает нейроны от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые возникают при развитии необратимых изменений мозга [9].

К настоящему времени опубликовано значительное число работ, посвященных поиску эффективных нейропротекторов, а также их внедрению в клиническую практику [10, 11]. Традиционно для большинства препаратов продемонстрированы положительные результаты

на экспериментальных моделях ИИ. Нейропротекционные препараты усиливают восстановление и эндогенную пластичность мозга, уменьшают повреждение мозга и улучшают функциональное восстановление после острой церебральной ишемии [12, 13]. Неудачи исследований нейропротекционных препаратов в клинических условиях обусловлены двумя группами причин: особенностями изучения нейропротекторов в условиях экспериментальных моделей инсульта, а также недостатками дизайна клинических исследований у пациентов. В первом случае принципиальным является тот факт, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия возникновения инфаркта головного мозга у человека: последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизованных лабораторных условиях модели ишемии. Не менее важными являются и несовершенство методов прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия СМА), использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных (в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей с сопутствующими заболеваниями: артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.). Безусловными недостатками доклинических и пилотных исследований нейропротекторов являются использование препаратов у человека в недостаточно эффективной дозе или вне соответствующего «терапевтического окна», включение в исследование большого количества легких или тяжелых случаев ИИ [13, 14]. В конце 1990-х гг. группой представителей научных кругов и фармацевтической промышленности были представлены рекомендации по до-клинической разработке нейропротекционных препаратов, направленные на устранение указанных недостатков (критерии STAIR) [15, 16]. Согласно результатам конференции STAIR XI «Top Priorities for Neurorprotection», термин «церебро(нейро)протекция» приравнен к термину «церебральная цитопротекция» и включает нейронопротекцию (сохранение / защита нейронов либо в клеточных культурах, либо *in vivo*), глиопротекцию (сохранение / защита глиоцитов, прежде всего астроцитов, но также олигодендроглии) и васкулопротекцию (сохранение / защита гематоэнцефалического барьера и уменьшение сосудистой проницаемости) [17].

Высокая перспективность нейропротекции как метода лечения не вызывает сомнений. Одним из наиболее перспективных нейропротекционных препаратов является цитиколин [18–21]. Цитиколин – природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. При пероральном приеме цитиколин быстро абсорбируется и в стенке кишечника, и печени, гидролизуется на холин и цитидин. Эти вещества поступают в системный кровоток, проходят через гематоэнцефалический барьер и вновь соединяются, образуя в пределах центральной нервной системы цитиколин [22]. Фосфатидилхолин мембран клеток

головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФ-азы клеточной мембранны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также способен ингибировать глутамат-индукцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [23]. В данной работе представлен собственный обобщенный клинический материал применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Цель – оценить эффективность применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) в остром периоде атеротромботического инсульта после проведения системного тромболизиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены результаты исследования, проведенного в НЦН в период 2018–2020 гг. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №1-2/18).

Группу исследования составили 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет) с первичным атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов от 45 до 74 лет; первичный атеротромботический инсульт в бассейне ВСА, подтвержденный с помощью методов магнитно-резонансной томографии и ангиографии; проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) в первые 4,5 ч ИИ; оценка по шкале NIHSS в пределах от 6 до 20 баллов.

Критерии исключения были следующие (в том числе в анамнезе): интракраниальное кровоизлияние, черепно-мозговая травма, нейровизуализационные признаки опухоли головного мозга, эпилепсия, деменция, онкологические и соматические заболевания в стадии декомпенсации, заболевания крови, ВИЧ-инфекция, сифилис, алкоголизм и наркомания, отсутствие подписанного информированного согласия.

Пациенты поступали в стационар в первые 3,5 ч от débuta инсульта. При этом 6 пациентов были госпитализированы ранее 90 мин, 17 – в период 90–150 мин, 20 – 150–180 мин от начала инсульта.

Пациенты были случайным образом распределены для получения цитиколина (Цересил® Канон) или стандартной терапии через 24 ч после реканализации (таблица). Рандомизация на 2 группы проводилась методом конвертов.

В 1-ю группу вошли 24 пациента (средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов, которым в схему стандартного лечения был

● **Таблица.** Характеристика групп пациентов с атеротромботическим инсультом при рандомизации
 ● **Table.** Characteristics of groups of patients with atherothrombotic stroke during randomization

Показатель	Группа пациентов		p
	Группа, получающая цитиколин (Цересил® Канон), n (%)	Группа, получающая стандартную терапию, n (%)	
Средний возраст, лет ($M \pm m$)	59 ± 12	63 ± 12	0,443
Пол			
• мужчины	17 (70,8%)	10 (52,6%)	0,341
• женщины	7 (29,2%)	9 (47,4%)	
Индекс массы тела ($M \pm m$)	25,6 ± 3,8	25,7 ± 3,5	0,993
Курение	19 (79,2%)	14 (73,7%)	0,728
Злоупотребление алкоголем	9 (37,5%)	10 (52,6%)	0,368
Артериальная гипертония	22 (91,7%)	16 (84,2%)	0,640
Дислипидемия	10 (41,7%)	6 (31,6%)	0,542
Окклюзия ВСА	11 (45,8%)	7 (36,8%)	0,756
Стеноз ВСА более 50%	13 (54,2%)	12 (63,2%)	0,756
Постинфарктный кардиосклероз	3 (12,5%)	2 (10,5%)	1,000
Сахарный диабет	8 (33,3%)	4 (21,1%)	0,500
Объем инфаркта, см ³	7,7 ± 3,2	5,3 ± 3,8	0,799
Оценка по шкале NIHSS, баллы Me (25%; 75%)	12 (9; 14)	11 (8; 13)	0,845
Средний балл по шкале Рэнкина ($M \pm m$)	3,2 ± 1,6	3,0 ± 1,2	0,813
Индекс Бартел, баллы Me (25%; 75%)	42 (30; 53)	45 (40; 50)	0,647

добавлен цитиколин (Цересил® Канон) в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл в дозе 1 000 мг (по 4 мл внутривенно капельно в разведении до 200 мл 0,9% раствором натрия хлорида) 2 раза в день в течение 10 дней, затем – по 1 000 мг/сут (10 мл раствора для приема внутрь 100 мг/мл) внутрь перорально в течение 45 дней.

Группу сравнения составили 19 пациентов с атеротромботическим инсультом (средний возраст 63 ± 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым после системного тромболизиса проводилась стандартная терапия, однако цитиколин (Цересил® Канон) не назначался.

Все пациенты получали стандартное лечение, включающее ацетилсалициловую кислоту, гипотензивную терапию, статины.

МРТ головного мозга (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens, Германия) включала последовательности T1, T2, 3D-FLAIR. Объем инфаркта рассчитывался на изображениях FLAIR с использованием 3D-реконструкции.

Группы пациентов на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска нарушений мозгового кровообращения, объему инфаркта мозга, а также по тяжести инсульта и функциональных нарушений.

Оценка состояния пациентов проводилась в динамике – на 1, 10 и 56-е сут. исследования. Оценивались выраженность неврологических нарушений по шкале NIHSS, функциональный статус и уровень инвалидизации по индексу Бартел, жизнедеятельность по модифицированной шкале Рэнкина. Проводились также стандартные лабораторные исследования (общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма).

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 22.0 (IBM, США) с применением стандартных критериев оценки статистической значимости. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовались среднее и стандартное отклонение, для описания количественных переменных с ненормальным распределением – медиана и квартили. При описании категориальных переменных использовались частота и доля. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 43 пациента прошли полный курс лечения. Побочных и нежелательных явлений при назначении цитиколина (Цересил® Канон) выявлено не было. Проводимая терапия хорошо переносилась пациентами и была оценена как безопасная.

Назначение цитиколина (Цересил® Канон) на динамику объема инфаркта мозга к концу курса лечения (56-е сут.) существенного влияния не оказывало. Объем инфаркта мозга в группах цитиколина (Цересил® Канон) и стандартного лечения при включении в исследование (7,7 ± 3,2 и 5,3 ± 3,8 см³ соответственно, $p = 0,799$) и к концу исследования существенно не различался между группами (6,4 ± 4,1 и 4,9 ± 3,5 см³ соответственно, $p = 0,683$).

Неврологическая симптоматика, оцененная по шкале NIHSS, у пациентов группы цитиколина (Цересил® Канон) составила 12 (9; 14) баллов до начала лечения, 8 (4; 12) баллов на 10-е сут. и 5 (2; 8) баллов на 56-е сут.; в группе стандартной терапии 11 (8; 13), 10 (7; 13), 8 (6; 11) баллов соответственно. Таким образом, к 56-м сут. регресс по шкале NIHSS составил в среднем 7 баллов в группе цитиколина (Цересил® Канон) и 3 балла в группе стандартной терапии, что показывает позитивное влияние цитиколина (Цересил® Канон) относительно стандартной терапии ($p \leq 0,05$).

В среднем индекс Бартел на 56-е сут. составил в группе цитиколина (Цересил® Канон) 73 (50; 95) балла и 55 (43; 70) баллов в группе базисной терапии ($p = 0,441$). Оценки функциональной активности по индексу Бартел

≥95 баллов через 55 дней в группе цитиколина (Цересил® Канон) достигли 9 (37,5%) пациентов, в группе стандартной терапии 4 (21,1%) пациента ($p = 0,324$).

Достижение функционального восстановления ($mRS \leq 1$ балла к 56-м сут. лечения) было зарегистрировано у 13 (54,2%) пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). Среди пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данного показателя достигли 5 (26,3%) больных. Статистически значимых различий между группами установлено не было ($p = 0,119$).

Оценке $mRS \leq 2$ баллов к 56-м сут. лечения соответствовали 17 (70,8%) пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). В группе, в которой после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данному показателю соответствовали 7 (36,8%) пациентов. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами кумулятивного метаанализа [24], в который были включены данные 1372 пациентов (789 – в группе цитиколина и 583 – в группе плацебо), перенесших ИИ с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом (оценка по шкале NIHSS ≥ 8 баллов). Продолжительность наблюдения составила 3 мес. Цитиколин применялся внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут, начиная с 1-х сут. инсульта. В группах цитиколина и плацебо сравнивалась вероятность (отношение шансов) полного восстановления, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартел ≥ 95 баллов, оценка по $mRS \leq 1$ балла и оценка по шкале NIHSS ≤ 1 балла). Полное восстановление было зарегистрировано у 25,2% пациентов в группе цитиколина и у 20,2% пациентов – в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% ДИ 1,10–1,72, $p = 0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% – в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Смертность в группе цитиколина и плацебо не отличалась. Аналогичные результаты были получены Кохрановской группой по анализу данных при инсульте, которой был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов (1119 – в группе цитиколина, 844 – в группе плацебо) в первые 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% ДИ 0,53–0,77, $p < 0,00001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы был проведен

дальний анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований (с числом пациентов более 100). Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо – 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,58–0,85, $p = 0,0003$). Таким образом, применение цитиколина даже в течение первых 2 нед. после развития инсульта позволило снизить инвалидизацию и смертность на 10–12%. Различий по смертности в группе цитиколина и плацебо выявлено не было (14,8 и 15,2%, отношение рисков 0,93, 95% ДИ 0,72–1,21, $p = 0,6$).

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [25, 26]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полуширной локализации в течение первых 24 ч с момента развития неврологической симптоматики. Одним из критериев включения в исследование была выраженная неврологическая нарушения, составившая не менее 8 баллов по шкале NIHSS. Основными неврологическими критериями исключения были угнетение уровня сознания до комы и признаки отека головного мозга с клинически значимым объемным воздействием на ствол мозга. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 дней – внутривенно, затем – внутрь) или плацебо. Длительность периода лечения составляла 6 нед, за ним следовал период наблюдения длительностью еще 6 нед. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса. Первичной конечной точкой эффективности была частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по 3 шкалам: NIHSS (0–1 балл), mRS (0–1 балл) и индексу Бартел (95–100 баллов). Вторичные конечные точки включали в себя частоту благоприятного функционального прогноза при оценке по отдельным шкалам через 3 мес. (NIHSS (≤1 балла), mRS (≤1 балла) и индексу Бартел (≥95 баллов)), абсолютное различие при оценке по шкале NIHSS через 3 мес. по сравнению с исходной оценкой, а также переменные безопасности и переносимости. В исследование были включены 2298 пациентов (1148 – в группу цитиколина и 1150 – в группу плацебо). Средний возраст пациентов составил $72,9 \pm 12,0$ лет, обе группы были сопоставимы по исходным популяционным факторам. При оценке первичной точки эффективности (комбинированный показатель восстановления) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% ДИ 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности. Была установлена гетерогенность эффекта лечения в зависимости от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ($p = 0,001$), при инсульте умеренной тяжести

с оценкой по шкале NIHSS < 14 баллов ($p = 0,021$) и у пациентов, которым не проводился системный тромболизис ($p < 0,041$). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо). Также не было продемонстрировано существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений [26].

Среди возможных причин нейтрального результата исследования можно рассматривать как низкую оценку ожидаемого эффекта от лечения, так и особенности дизайна исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту [26]. Факторами, повлиявшими на результаты исследования, являются возраст пациентов (70% пациентов были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS была на 2 балла выше, чем в других исследованиях) и большая доля (46,3%) пациентов, которым проводился системный тромболизис (в рутинной практике тромболизис получают 5–15% пациентов). Последний факт находит отражение в выборе высокоспециализированных клиник, принявших участие в исследовании ICTUS. Косвенным свидетельством этого является результат анализа по подгруппам, согласно которому цитиколин был эффективнее у пациентов, которым не проводился системный тромболизис.

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при ИИ, при котором подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% ДИ 1,001–1,299) [27].

Последнее утверждение находит подтверждение при анализе наших собственных данных. Нами обследованы 43 пациента с атеротромботическим инсультом (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет), которым проводился системный тромболизис. Из них 24 пациентам

(средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов) в схему стандартного лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон) 2 000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем – по 1 000 мг/сут внутрь перорально в течение 45 дней. В качестве группы сравнения (стандартной терапии) нами наблюдались 19 пациентов с ИИ (средний возраст 63 ± 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым проводился системный тромболизис, однако цитиколин (Цересил® Канон) не назначался. Достигение легкой степени инвалидности и функциональной независимости (mRS ≤ 2 балла через 55 дней после включения в исследование) было зарегистрировано у 70,8% пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). У пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данный показатель составил 36,8%. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение пациентам с атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса препарата цитиколин (Цересил® Канон) в дозе 2 000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем внутрь перорально по 1 000 мг/сут в течение 45 дней в составе стандартной терапии способствует положительной динамике функционального статуса.



Поступила / Received 11.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2025

Принята в печать / Accepted 04.07.2025

Список литературы / References

- Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ. *Инсульт: инновационные технологии в лечении и профилактике*. М: МЕДпресс-информ; 2024. 328 с. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/book/690789322/>.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, Grupper MF, Rautalin I. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025;20(2):132–144. <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>.
- Martin SS, Aday AW, Allen NB, Almarzoq ZI, Anderson CAM, Arora P et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(8):e41–e660. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001303>.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
- Goyal M, Yu A, Menon BK, Dippel DWJ, Hacke W, Davis SM et al. Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):548–553. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011426>.
- Pérez-Mato M, López-Arias E, Bugallo-Casal A, Correa-Paz C, Arias S, Rodríguez-Yáñez M et al. New Perspectives in Neuroprotection for Ischemic Stroke. *Neuroscience*. 2024;550:30–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.02.017>.
- Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
- Zhu L, Su G, Li R, Ma T, Chen W, Song J et al. The role of hypoxia/ischemia preconditioning in ischemic stroke. *Neuroscience*. 2025;568:343–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.042>.
- Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacol*. 2008;55(3):363–389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>.
- Пирадов МА, Танашян ММ, Домашенко МА, Сергеев ДВ, Максимова МЮ. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41–50. Режим доступа: <https://annaly-neurologii.com/pathID/article/view/154>. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41–50. (In Russ.) Available at: <https://annaly-neurologii.com/pathID/article/view/154>.
- Yanık T, Yanık B. Current neuroprotective agents in stroke. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2024;70(2):157–163. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2024.15287>.
- Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):434–451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>.
- Narayan SK, Cherian SG, Phaniti PB, Chidambaram SB, Vasanthi AHR, Arumugam M. Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(2):104–115. <https://doi.org/10.1002/ame2.12166>.
- Ford GA. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies. *Br J Pharmacol*. 2008;153(Suppl. 1):112–119. <https://doi.org/10.1038/bjp.0707654>.
- Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*. 1999;30(12):2752–2758. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2752>.

16. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, Lo EH. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*. 2009;40(6):2244–2250. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541128>.
17. Lyden P, Buchan A, Boltze J, Fisher M. Top Priorities for Cerebroprotective Studies-A Paradigm Shift: Report From STAIR XI. *Stroke*. 2021;52(9):3063–3071. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034947>.
18. Домашенко МА, Пирадов МА, Сергеев ДВ, Максимова МЮ. Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике. *РМЖ*. 2014;22(22): 1609–1612. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Primenenie_citikolina_v_ostrom_periode_ischemicheskogo_insululta_ot_dokazatelnnoy_mediciny_k_realynoy_klinicheskoy_praktike/. Domashenko MA, Piradov MA, Sergeev DV, Maksimova MYU. Use of citicoline in the acute period of ischemic stroke: from evidence-based medicine to real clinical practice. *RMJ*. 2014;22(22):1609–1612. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Primenenie_citikolina_v_ostrom_periode_ischemicheskogo_insululta_ot_dokazatelnnoy_mediciny_k_realynoy_klinicheskoy_praktike/.
19. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Cosp XB. Cticoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.pub2>.
20. Secades JJ, Gareri P. Cticoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):S1–S89. <https://doi.org/10.33588/rn.75s05.2022311>.
21. Zhao X, Huo X, Meng Y, Zhao R, Liu X, Chen J et al. The efficacy of different doses of cticoline in improving the prognosis of patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025;16:1529647. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1529647>.
22. Saver JL. Cticoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol. Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19122569/>.
23. Bustamante A, Giralt D, Garcia-Bonilla L, Campos M, Rosell A, Montaner J. Cticoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem*. 2012;123(2):217–225. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>.
24. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades J, Mercadal J, Lopez S et al. Oral cticoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000038691.03334.71>.
25. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):71–76. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>. Parfenov VA. Cticoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>.
26. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Ferro J, Martinez-Vila E et al. Cticoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60813-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60813-7).
27. Secades J, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Martinez-Vila E, Rios J, Oudovenko N. Cticoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984–1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Ю. Максимова**

Концепция и дизайн исследования – **М.Ю. Максимова**

Написание текста – **М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова**

Сбор и обработка материала – **А.С. Айрапетова**

Анализ материала – **М.Ю. Максимова**

Редактирование – **М.Ю. Максимова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina Yu. Maximova**

Study concept and design – **Marina Yu. Maximova**

Text development – **Marina Yu. Maximova, Aleksandra S. Ayrapetova**

Collection and processing of material – **Aleksandra S. Ayrapetova**

Material analysis – **Marina Yu. Maximova**

Editing – **Marina Yu. Maximova**

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ncnmaximova@mail.ru

Айрапетова Александра Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; aairapetova@yandex.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ncnmaximova@mail.ru

Aleksandra S. Ayrapetova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; aairapetova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21518/ms2025-222>

Обзорная статья / Review article

Болезнь церебральных мелких сосудов и рассеянный склероз: сходства и различия

Р.Г. Есин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Е.А. Горобец¹, <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>, elena_gorobets@mail.ru

Э.Ф. Шарафеев³, <https://orcid.org/0009-0006-9465-4911>, efsharafeev@gmail.com

А.И. Маштакова¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, aleksandra.mashtakova@mail.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ ООО «АИР МЕД»; 420061, Россия, Казань, ул. Абжалилова, д.19а

Резюме

В конце прошлого века пришло понимание того, что не только поражение серого вещества головного мозга обуславливает когнитивное снижение, но и поражение белого вещества может приводить к снижению когнитивных способностей высокой степени тяжести вплоть до деменции. Современная нейровизуализация сыграла решающую роль в распознавании патологии белого вещества и его ассоциации с когнитивными нарушениями. Можно насчитать более 100 расстройств (генетических и приобретенных), при которых дисфункция белого вещества может потенциально вызывать деменцию или способствовать ее развитию. Наиболее частыми болезнями белого вещества, которые являются предикторами когнитивных нарушений (деменция белого вещества), являются болезнь церебральных мелких сосудов и рассеянный склероз. На первый взгляд заболевания имеют различные пусковые и патогенетические факторы. Но современная наука находит значительные сходства «чисто сосудистых» и иммуноопосредованных заболеваний. Настоящая работа представляет обзор литературы по базам данных eLibrary.Ru, КиберЛенинка, PubMed, Scopus, Embase, Medline, Web of Science, Cochrane и Google Scholar с ключевыми терминами «когнитивные нарушения», «деменция», «болезни белого вещества», «болезнь церебральных мелких сосудов», «рассеянный склероз». В настоящее время установлено, что воспаление является неотъемлемым фактором патогенеза болезни церебральных мелких сосудов, а сосудистый фактор – постоянным участником патогенеза рассеянного склероза. Эти заболевания могут иметь сходства в клинической картине и нейровизуализации. В обзоре проводится анализ имеющихся данных о совпадениях и различиях в клинической картине и инструментальной диагностике этих заболеваний, что позволяет проводить целенаправленную профилактику прогрессирования заболевания и снижения когнитивных функций.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, болезни белого вещества, болезнь церебральных мелких сосудов, рассеянный склероз

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-28-01421, <https://rscf.ru/project/25-28-01421/>.

Для цитирования: Есин РГ, Горобец ЕА, Шарафеев ЭФ, Маштакова АИ. Болезнь церебральных мелких сосудов и рассеянный склероз: сходства и различия. *Медицинский совет*. 2025;19(12):22–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-222>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral small vessel disease and multiple sclerosis: Similarities and differences

Radiy G. Esin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Elena A. Gorobets¹, <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>, elena_gorobets@mail.ru

Emil F. Sharafeev³, <https://orcid.org/0009-0006-9465-4911>, efsharafeev@gmail.com

Aleksandra I. Mashtakova¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, aleksandra.mashtakova@mail.ru

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ AIR MED LLC; 19a, Abzhalilov St., Kazan, 420061, Russia

Abstract

At the end of the last century, it was realized that not only damage to the gray matter of the brain causes cognitive decline, but also damage to the white matter can lead to a decrease in cognitive abilities of high severity, up to dementia. Modern neuroimaging has played a crucial role in the recognition of white matter pathology and its association with cognitive impairment. There are over 100 disorders (genetic and acquired) in which white matter dysfunction can potentially cause or contribute to dementia. The most common diseases of the white matter which predict cognitive impairment (white matter dementia) are

cerebral small vessel disease and multiple sclerosis. At first glance, diseases have various triggering and pathogenetic factors. But modern science finds significant similarities between “purely vascular” and immune-mediated diseases. This paper provides a review of literature from the databases eLibrary.Ru, CyberLeninka, PubMed, Scopus, Embase, Medline, Web of Science, Cochrane and Google Scholar with the key terms “cognitive impairment”, “dementia”, “white matter diseases”, “cerebral small vessel disease”, “multiple sclerosis”. It has now been established that inflammation is an integral factor in the pathogenesis of cerebral small vessel disease, and the vascular factor is a constant participant in the pathogenesis of multiple sclerosis. These diseases may have similarities in clinical manifestation and neuroimaging. The review analyzes the available data on the coincidences and differences in the clinical picture and instrumental diagnosis of these diseases, which will allow for targeted prevention of disease progression and cognitive decline.

Keywords: cognitive impairment, dementia, white matter diseases, cerebral small vessel disease, multiple sclerosis

Acknowledgments. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 25-28-01421, <https://rscf.ru/en/project/25-28-01421/>.

For citation: Esin RG, Gorobets EA, Sharafeev EF, Mashtakova AI. Cerebral small vessel disease and multiple sclerosis: Similarities and differences. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(12):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-222>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни в мире растет и прогнозируемое глобальное бремя возрастных когнитивных нарушений (КН). Во всех странах экономические последствия КН весьма масштабны. Лица с КН нуждаются в большем количестве медицинских услуг и в большей поддержке в повседневной жизни либо со стороны осуществляющих за ними уход, либо за счет платных услуг по уходу [1]. Снижение частоты или прогрессирования КН является ключевой целью клинических испытаний методов лечения или вмешательств по поводу сосудистых и иных заболеваний головного мозга. Любое вмешательство, которое улучшает когнитивные функции при болезнях мозга, потенциально может облегчить бремя отдельных людей и общества и стать шагом на пути к снижению показателей сосудистых КН и других серьезных деменций [2].

Ключевым вопросом является разработка ранних терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирования когнитивного снижения до степени деменции, когда пациент становится зависим от окружающих [3]. Одним из малоизученных эндогенных факторов когнитивного снижения являются повреждения или макро- и мелкоструктурные изменения белого вещества, часто выявляемые при компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, нарушающие целостность белого вещества – болезни белого вещества (ББВ) [4]. Когнитивное снижение и деменция являются неуклонно прогрессирующими, приводящими к тяжелой инвалидизации осложнением ББВ. Эти социально значимые заболевания вовлекают в сферу нетрудоспособной жизни пациента еще нескольких ухаживающих, что становится тяжелым бременем как для микросоциума, так и для общества в целом [5].

Белое вещество центральной нервной системы (ЦНС) в основном состоит из миелинизированных аксонов и миелинопродуцирующих глиальных клеток. В головном мозге человека белое вещество составляет примерно 45% от общего объема [6]. Артерии, кровоснабжающие белое вещество, представляют собой длинные концевые артерии, не

имеющие анастомозов, отходящие под прямым углом от оболочечных артерий. Большинство подкорковых артерий проходят через кору головного мозга прямо, но при входе в белое вещество становятся извилистыми, петлеобразными и/или спиралевидными. Такая архитектоника артерий лишает их способности к ауторегуляции кровотока и может способствовать скоплению клеток воспаления, усугубляя нарушение циркуляции и активируя воспалительный процесс [7, 8]. В отличие от острых ишемических и геморрагических инсультов, болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) имеет относительно «легкую» симптоматику, но с неуклонно прогрессирующими неврологической дисфункцией, приводящей к сосудистой деменции [9]. Установлено, что гиперинтенсивность белого вещества существенно влияет на все когнитивные функции, а церебральные макро- и мелкоструктурные изменения со временем отрицательно влияют на управляющие функции, реже – на память (преимущественно возникают нарушения слухоречевой памяти, трудности дисномического плана) и внимание [10].

Другой частой причиной ББВ являются воспалительные демиелинизирующие процессы, такие как рассеянный склероз (РС). РС – аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся воспалением, демиелинизацией и хронической прогрессирующей нейродегенерацией. Среди широкого и непредсказуемого спектра клинических проявлений РС КН являются частым и инвалидизирующим симптомом, значительно влияющим на качество жизни пациентов [11]. Частота КН при РС составляет 20–88% с широкой вариабельностью в зависимости от фенотипа РС с наибольшей частотой и тяжестью при первично-прогрессирующем варианте заболевания. Затрагивающая различные когнитивные домены, КН часто ассоциированы с депрессией и другими психическими симптомами, но обычно не коррелируют с двигательными и другими нарушениями, что указывает на различия в их патофизиологических механизмах [12]. КН оказывают значительное влияние на все аспекты жизни пациентов [13]. Наиболее часто наблюдаются нарушения скорости обработки информации, процессов обучения и памяти, ухудшение зрительно-пространственных и регуляторных функций.

Точные патогенетические механизмы, лежащие в основе КН при РС, до сих пор в значительной степени неизвестны, но считается, что они в основном связаны с патологическими изменениями в поврежденном и кажущемся нормальным белом веществе, структурах серого вещества и иммунологическими изменениями, влияющими на синаптическую передачу и пластичность [14]. Основная цель оценки когнитивных функций при РС – оперативное проведение профилактических и лечебных мероприятий, контроль их эффективности [15].

Настоящий обзор посвящен БЦМС и РС как заболеваниям, вызывающим более или менее быстро наступающую не только и не столько двигательную инвалидизацию, сколько КН, делающие пациентов полностью зависимыми от ухаживающих даже при достаточной сохранности двигательных функций. В обзоре мы сосредоточили внимание на БЦМС из-за их большей распространенности и схожих характеристик нейровизуализации с РС, что нередко затрудняет дифференциальный диагноз. Настоящая работа представляет обзор литературы по базам данных eLibrary.Ru, КиберЛенинка, PubMed, Scopus, Embase, Medline, Web of Science, Cochrane и Google Scholar с ключевыми терминами «когнитивные нарушения», «деменция», «болезни белого вещества», «болезнь церебральных мелких сосудов», «рассеянный склероз».

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПОРАЖЕНИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕЛКИХ СОСУДОВ И РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Основным патологическим признаком РС являются множественные очаги демиелинизации в ЦНС. Демиелинизация сопровождается воспалением, глиозом при относительной сохранности аксонов на ранней стадии РС. Демиелинизация может поражать всю ЦНС, большинство очагов локализуются в белом веществе ствола мозга, мозжечке, юкстакортикальных и перивентрикулярных областях [16]. Бляшки при РС формируются в результате воспаления, повреждения олигодендроцитов, астроглиоза, нейродегенерации, аксонального повреждения и ремиелинизации. Острые, хронические симптомные и хронические бессимптомные очаги сосуществуют одновременно, формируя глиозные изменения. Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и трансэндотелиальная миграция активированных лейкоцитов являются одними из самых ранних цереброваскулярных нарушений при РС [17]. По мере прогрессирования РС воспаление ослабевает, и на первый план выходит нейродегенерация за счет активации глии, повреждения митохондрий, оксидантного стресса и ионного дисбаланса [18].

Новые («свежие») поражения при РС характеризуются массивной воспалительной инфильтрацией в сочетании с демиелинизацией и паренхиматозным отеком в очагах поражения. Воспалительный процесс происходит вокруг сосудов, образуя специфический «признак центральной вены» на МРТ, который является отражением воспалительной демиелинизации. Нарушение проницаемости ГЭБ и трансэндотелиальная миграция активированных

лейкоцитов характерны для острой фазы РС и сопровождаются высвобождением провоспалительных цитокинов [17]. Периваскулярные манжетки образуются из-за периваскулярного скопления иммунных клеток (Т-лимфоциты, моноциты и натуральные киллеры). Клетки, экспрессирующие главный класс гистосовместимости II, равномерно распределены в очагах поражения (включая пенистые макрофаги) и активно участвуют в демиелинизации аксонов.

Васкулярный патогенетический фактор также является значимым в патогенезе РС. Снижение церебральной перфузии при РС в нормально выглядящем белом и сером веществе подтверждено методом МРТ-перфузии. Исследования экстракраниальных артерий у пациентов с РС с помощью МРТ-ангиографии демонстрируют значительное уменьшение количества и размеров вторичных сосудов шеи (исключая общую/внутреннюю сонную, позвоночную артерии и внутреннюю яремную вену) [19].

Обилие цитокинов может быть причиной уменьшения просвета церебральных и экстракраниальных артерий при РС. Оптическая когерентная томография сетчатки при РС показала снижение плотности поверхностных сосудистых сплетений макулярной области, что коррелировало с инвалидизацией и зрительными нарушениями [20]. Эти факты подтверждают раннее развитие васкулопатии у пациентов с РС.

При БЦМС интенсивно изучается роль воспаления в генезе развития и прогрессирования поражения белого вещества. В посмертных образцах обнаружены воспалительные клетки в белом веществе вокруг сосудов и в зонах ишемической демиелинизации. Уровни провоспалительных цитокинов плазмы, маркеров окислительного стресса и воспаления сосудов ассоциированы с объемом гиперинтенсивности белого вещества на МРТ [21]. Нарушение ГЭБ, хроническое воспаление, лейкоцитарная инфильтрация являются морфологическими признаками БЦМС [22].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА), характеризующаяся прогрессирующим накоплением β -амилоида в стенках артерий и артериол малого и среднего диаметра, является одним из важных вариантов БЦМС [23, 24]. Основные проявления ЦАА – рецидивирующие крупные лобарные кровоизлияния, микротромбии и микроинфаркты. Описаны различные формы воспаления, ассоциированного с ЦАА. Одна из них – неваскулитная форма, называемая периваскулярной инфильтрацией, которая характеризуется периваскулярной инфильтрацией паренхимы многодеревьевыми гигантскими клетками; другая представляет собой васкулитную форму, называемую трансмуральным гранулематозным ангиитом, характеризующимся воспалением стенки сосуда с наличием гранулем [25]. Конформационные переходы, происходящие в нативных молекулах растворимого амилоида, увеличивают их содержание в структурах β -слоев, способствуя образованию и отложению нерастворимых олигомерных структур. Эти депозиты запускают вторичный каскад провоспалительных цитокинов, активацию системы комплемента, оксидантный стресс, повышение проницаемости ГЭБ [26].

Сосудистые поражения при БЦМС включают группу патологических процессов с поражением мелких артерий,

артериол, венул и капилляров. Нарушение целостности ГЭБ может играть решающую роль в этиологии БЦМС. Нарушение ГЭБ и гипоперфузия выявляются в области как гиперинтенсивного белого вещества, так и кажущегося нормальным белого вещества с увеличением по мере приближения к области гиперинтенсивного белого вещества [27]. Патоморфологические проявления БЦМС, вызванные артериолосклерозом, проявляются потерей гладкомышечных клеток средней оболочки, отложением фиброгиалиновых депозитов, сужением просвета и утолщением сосудистой стенки, которые возникают при повреждении эндотелия. Эти изменения кровеносных сосудов обусловливают окклюзию артериолы и лакунарный инфаркт [28]. Предполагается, что повышенная проницаемость ГЭБ и повреждение эндотелия перфорантных артерий являются общими патогенетическими механизмами лакунарного инфаркта, гиперинтенсивности белого вещества и деменции. В модели спонтанной гипертензии на крысах со склонностью к инсульту дисфункциональные эндотелиальные клетки секретируют белок теплового шока 90 α , который блокирует дифференцировку олигодендроцитов, запуская процесс демиелинизации в качестве первого этапа в развитии цереброваскулярных болезней [29].

КЛИНИЧЕСКОЕ СОВПАДЕНИЕ МЕЖДУ БОЛЕЗНЬЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕЛКИХ СОСУДОВ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Симптомы и клиническое течение БЦМС вариабельны. Клинические проявления БЦМС включают бессимптомные инфаркты, транзиторную ишемическую атаку, лакунарный инсульт [30]. Независимо от симптомного варианта или «бессимптомных» поражений, хроническое прогрессирующее снижение когнитивных функций, нарушение походки и психические симптомы постепенно усиливаются и влияют на повседневную жизнь пациентов.

РС имеет характерное рецидивирующее и прогрессирующее течение. Атаки РС, как и БЦМС, проявляются очаговыми сенсорными и/или двигательными симптомами. Немоторные симптомы РС включают снижение когнитивных функций, депрессию, боль, усталость, тревогу и расстройства сна (симптомы, пересекающиеся с проявлениями БЦМС) [31].

И БЦМС, и РС могут проявляться как в виде острого, так и хронического прогрессирующего неврологического дефицита. Клинически бессимптомные, но МРТ-позитивные поражения являются еще одной общей чертой этих заболеваний. Гиперинтенсивность белого вещества, случайно обнаруживаемая без неврологических проявлений, называется «немыми инсультами» при БЦМС и «радиологически изолированным синдромом» при РС. Другие частые проявления включают прогрессирующую гибель белого вещества, церебральную атрофию и КН, причем важно отметить, что структура когнитивного дефицита при РС и БЦМС в сравнении изучена в недостаточной степени. Врачам разумно учитывать вероятность РС в дифференциальной диагностике у пожилых людей или людей с сосудистыми факторами риска. У пациентов могут

присутствовать оба этих фактора риска, что затрудняет определение этиологии перивентрикулярных поражений. БЦМС редко затрагивает зрительный нерв и спинной мозг, которые обычно поражаются у пациентов с РС [4].

СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ БОЛЕЗНИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕЛКИХ СОСУДОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА МРТ

Изменения белого вещества на Т2-изображениях наблюдаются у 20–78% здоровых и дементных пожилых пациентов, легко выявляются при визуализации в Т2-последовательностях с инверсией-восстановлением и подавлением сигнала от жидкости (FLAIR). Случайно обнаруженные поражения обусловливают трудности интерпретации и определения тактики лечения, особенно когда они не коррелируют с симптомами заболевания [32]. У пациентов с БЦМС изменения белого вещества обычно представляют собой двусторонние, локальные или диффузно распространенные гиподенсивные очаги на КТ или гиперинтенсивные на Т2-взвешенной и FLAIR МРТ (лейкоареоз) с вовлечением субкортикального, перивентрикулярного белого вещества и полуовального центра [33]. Эти изменения обычно ассоциированы со снижением когнитивных и двигательных функций, депрессией, императивными позывами к мочеиспусканию и другими неврологическими симптомами. В 2013 г. был представлен стандарт описания МРТ-картины при БЦМС (STRIVE) [34, 35], в 2015 г. – стандартизованные протоколы МРТ для диагностики, оценки динамики и прогнозирования РС [36].

Критериями диссеминации в пространстве и времени при РС являются перивентрикулярные, корктические/юкстакортикальные, инфратенториальные очаги, поражение спинного мозга и зрительного нерва. Корктические поражения считаются свидетельством диссеминации в пространстве. Кроме того, при наличии корктических или юкстакортикальных поражений в дифференциальном диагнозе следует рассматривать ваккулит ЦНС [31]. Обновление MAGNIMS 2018 г. улучшает дифференциацию признаков РС от признаков БЦМС и заболеваний спектра оптиконейромиелита [37].

Множественные Т2-гиперинтенсивные изменения белого вещества на нативной МРТ являются частыми признаками, общими для БЦМС и РС, в основном проявляясь в виде гиперинтенсивности белого вещества схожей формы и локализации, особенно для перивентрикулярных изменений. Лакуны, предположительно сосудистого происхождения, представляют собой, как правило, поражения белого вещества, визуализируемые на МРТ в базальных ганглиях, внутренней капсуле, таламусе и мосте, которые могут возникать бессимптомно или после острого небольшого подкоркового инфаркта или кровоизлияния и представляют полости размером 3–15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью [38]. Гиперинтенсивность белого вещества бывает очаговой или сливной в зависимости от стадии развития и тяжести процесса. Для лакун характерен гипointенсивный сигнал, окруженный гиперинтенсивным ободком на последовательности FLAIR.

У пациентов с БЦМС они обычно локализуются симметрично и билатерально в белом веществе, мосте, стволе мозга и глубоком сером веществе. Для перивентрикулярных поражений при РС характерен симптом «пальцев Доусона» (клиновидные участки с широким основанием, идущие к желудочку и распространяющиеся на прилегающую ткань в виде пальцеобразных выростов или ампул, ориентированных длинником вдоль волокон белого вещества). Некоторые поражения могут быть гипointенсивными на Т1-изображениях (так называемые черные дыры) [39].

Расширенные периваскулярные пространства, окружающие церебральные микрососуды в паренхиме головного мозга (пространства Вирхова – Робина), обычно проявляются как гиперинтенсивные на Т2 и гипointенсивные

на Т1, размером менее 3 мм в базальных ганглиях, полуovalном центре и стволе мозга. Расширенные периваскулярные пространства обычно встречаются при БЦМС и ассоциированы с КН [40]. При РС расширенные периваскулярные пространства наблюдаются редко и в ассоциации с увеличением маркеров воспаления.

Острые очаги при РС обычно усиливаются на Т1-изображении после инъекции контрастного вещества. Узловое или кольцевидное (закрытое и открытое) усиление коррелирует с изменением проницаемости ГЭБ при остром периваскулярном воспалении, позволяя отличать активные поражения от хронических [41]. Усиление гадолинием варьирует по размеру и форме и обычно выявляется от нескольких дней до недель со средней

- **Таблица.** Некоторые сходства и различия между болезнью церебральных мелких сосудов и рассеянным склерозом
- **Table.** Some similarities and differences between cerebral small vessel disease and multiple sclerosis

Признак	БЦМС	РС
Клинические признаки		
События атаки	Небольшой подкорковый инфаркт, острый лакунарный инфаркт и/или геморрагия	Воспалительная демиелинизация (клинически изолированный синдром)
Течение заболевания	Хроническое, рецидивирующее, прогрессирующее	Хроническое, рецидивирующее, прогрессирующее
Клинически «тихое» (асимптомное) течение	Тихий (асимптомный) инсульт	Радиологически изолированный синдром
Инвалидизация	Усугубление	Усугубление
Нейродегенерация	Нарушение когнитивных функций, походки, психических функций и сна	Нарушение когнитивных функций, походки, психических функций, боль, утомляемость, нарушение сна
МРТ-признаки		
Черные дыры Т1	Редко	Типично
Гиперинтенсивность белого вещества Т2/FLAIR	Очаговая и диффузная	Очаговая и диффузная
Лакуны	Типичны	Никогда, кроме комбинации с БЦМС
Расширение периваскулярных пространств	Часто. Полуovalный центр и область базальных ганглиев	Редко, за исключением комбинации с БЦМС. Полуovalный центр
Микрокрэморрагии	Часто	Редки и требуют дальнейшего обследования
Церебральная атрофия	Уменьшение объема серого вещества и прогрессирующее расширение желудочков	Уменьшение объема серого вещества и прогрессирующее расширение желудочков
Очаги, накапливающие контраст	Иногда в острой стадии инсульта, редко в стадии ремиссии	Часто в фазе атаки, редко в стадии ремиссии
Локализация очагов		
Перивентрикулярные поражения	Более одного	Более одного
Мозолистое тело	Редко	Часто
Юкстакортикальные поражения	Минимальны	Типичны
Вовлечение U-волокон	Редко	Часто
Инфратенториальная локализация	Часто в области моста	Продолговатый мозг, мост, мозжечок
Височная доля	Редко	Часто
Спинной мозг	Никогда	Часто
Признак центральной вены	Нет	Специфичен

Примечание. БЦМС – болезнь церебральных мелких сосудов; РС – рассеянный склероз.

продолжительностью 3 нед. (97% поражений улучшаются менее чем за 2 мес.) [42]. Признак открытого кольца может использоваться в качестве ключевой точки для дифференциации, т. к. контрастирование очага редко встречается при БЦМС. Менее 40% поражений трансформируются в черные дыры в течение 6 мес., что коррелирует с постоянной демиелинизацией и тяжелой потерей аксонов [39]. Черные дыры при РС – поражения белого вещества с гипоинтенсивным в Т1 сигналом по сравнению с нормально выглядящим белым веществом. Черные дыры – маркер потери аксонов и разрушения тканей, в отличие от лакун, заполненных спинномозговой жидкостью [39].

Как РС, так и БЦМС имеют хронически прогрессирующее течение. Снижение когнитивных функций и атрофия головного мозга являются частыми проявлениями при обоих заболеваниях [43]. Часто их трудно отличить только по клиническим проявлениям и признакам атрофии головного мозга, т. е. уменьшению объема серого вещества и увеличению желудочков. Однако атрофия головного мозга, вызванная РС, часто ассоциирована с числом очагов и их размером, что нетипично для БЦМС [44].

Что касается локализации поражения, для РС и БЦМС характерны поражения ствола головного мозга, перивентрикулярного вещества и субкортикальных отделов головного мозга. Очаги в юкстакортикальных областях, зрительных нервах и спинном мозге не характерны для БЦМС, но характерны для РС. Совпадения и различия МРТ-картины БЦМС и РС отражены в *таблице* [4, 35, 45, 46].

МРТ 7Т может помочь обнаружить микроинфаркты при БЦМС диаметром от 50 мкм до нескольких мм в областях,

которые на МРТ 3Т кажутся нормальными (кажущееся нормальным белое вещество) [47]. МРТ 7Т может также обнаружить некоторые микроочаги в корковых и юкстакортикальных областях при РС, которые являются характерными признаками для дифференциации от БЦМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение или микроструктурные изменения белого вещества головного мозга, называемые ББВ, могут обуславливать церебральную дисфункцию, наиболее частым и тяжелым проявлением которой является когнитивное снижение и деменция. Часто выявляемая на КТ и МРТ головного мозга ББВ обычно является проявлением БЦМС и РС. Эти два типа ББВ имеют перекрывающие звенья патогенеза, которые включают сосудистое поражение и нейровоспаление. Клинические и визуальные сходства между РС, особенно на ранней стадии, и БЦМС создают значительную дилемму при дифференциации этих двух состояний. Своевременная точная диагностика обоих состояний необходима для раннего лечения и профилактики с использованием разных лекарств и подходов, поэтому ранняя и точная диагностика болезни белого вещества сосудистой или демиелинизирующей этиологии имеет первостепенное значение. Перспективным является детальное сопоставительное изучение структуры когнитивного дефицита и специфики его прогрессирования при БЦМС и РС.



Поступила / Received 30.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 26.05.2025

Список литературы / References

- Rockwood K, Brown M, Merry H, Sketris I, Fisk J. Societal costs of vascular cognitive impairment in older adults. *Stroke*. 2023;3(6):1605–1609. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000017878.85274.44>.
- Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, Jochems ACC, Maher C, Ritakari TE et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):665–685. <https://doi.org/10.1002/alz.12221>.
- Frech FH, Li G, Judy T, Ding Y, Mattke S, Khachaturian A et al. Economic Impact of Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease in the United States. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(4):983–991. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.68>.
- Zhang L, Tian DC, Yang L, Shi K, Liu Y, Wang Y, Shi FD. White matter disease derived from vascular and demyelinating origins. *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(4):344–350. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002791>.
- Fang M, Hu J, Weiss J, Knopman DS, Albert M, Windham BG et al. Lifetime risk and projected burden of dementia. *Nat Med*. 2025;31(3):772–776. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03340-9>.
- Frahm HD, Stephan H, Stephan M. Comparison of brain structure volumes in Insectivora and Primates. I. Neocortex. *J Hirnforsch*. 1982;23(4):375–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7161477/>.
- Nonaka H, Akima M, Hatori T, Nagayama T, Zhang Z, Ihara F. The microvasculature of the cerebral white matter: arteries of the subcortical white matter. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(2):154–161. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.2.154>.
- Vrselja Z, Brkic H, Curić G. Penetrating arteries of the cerebral white matter: The importance of vascular territories of delivering arteries and completeness of circle of Willis. *Int J Stroke*. 2016;11(3):NP36–NP37. <https://doi.org/10.1177/1747493015616639>.
- Li TR, Li BL, Xu XR, Zhong J, Wang TS, Liu FQ. Association of white matter hyperintensities with cognitive decline and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1412735. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1412735>.
- Jansma A, de Bresser J, Schoones JW, van Heemst D, Akintola AA. Sporadic cerebral small vessel disease and cognitive decline in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2024;44(5):660–679. <https://doi.org/10.1177/0271678X241235494>.
- Alifirova VM, Musina NF. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом: сопряженность нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(2-2):57–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/2-2/031997-72982013230>. Alifirova VM, Musina NF. Cognitive disorders in multiple sclerosis: correlations between neuropsychological, neurophysiological and neuroimaging characteristics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(2-2):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/2-2/031997-72982013230>.
- Jellinger KA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: from phenomenology to neurobiological mechanisms. *J Neural Transm*. 2024;131(8):871–899. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02786-y>.
- Portaccio E, Amato MP. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Update on Assessment and Management. *NeuroSci*. 2022;3(4):667–676. <https://doi.org/10.3390/neurosci3040048>.
- Пелин АИ, Шагиева ЭР, Храбров ИС, Галиева РР, Фаезова АА, Комиссарова НВ, Стоянов МЮ. Особенности когнитивных нарушений у больных с рассеянным склерозом. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(3):40–46. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-40-46>. Pelin AI, Shagiева ER, Khrabrov IS, Galieva RR, Faezova AA, Komissarova NV, Stoyanov MYu. Cognitive Impairment Features in Patients With Multiple Sclerosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(3):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-40-46>.
- Барулин АЕ, Курушина ОВ, Рояс РС. Когнитивные расстройства у пациентов с рассеянным склерозом. *Медицинский алфавит*. 2019;2(19):24–28. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-24-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-24-28). Barulin AE, Kurushina OV, Rojas RS. Cognitive disorders in patients with multiple sclerosis. *Medical Alphabet*. 2019;2(19):24–28. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-24-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-24-28).
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942–955. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052130>.

17. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2014;45(8):687–697. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.013>.
18. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>.
19. Jakimovski D, Topolski M, Kimura K, Pandya V, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Decrease in Secondary Neck Vessels in Multiple Sclerosis: A 5-year Longitudinal Magnetic Resonance Angiography Study. *Curr Neurovasc Res.* 2019;16(3):215–223. <https://doi.org/10.2174/156720261666190612111127>.
20. Murphy OC, Kwakyi O, Iftekhar M, Zafar S, Lambe J, Pellegrini N et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Mult Scler.* 2020;26(7):815–828. <https://doi.org/10.1177/1352458519845116>.
21. Brown RB, Traylor M, Burgess S, Sawyer S, Markus HS. Do Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis Share Common Mechanisms of White Matter Injury? *Stroke.* 2019;50(8):1968–1972. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023649>.
22. Wiseman S, Marlborough F, Doublal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):64–75. <https://doi.org/10.1159/000356789>.
23. Moussaddy A, Levy A, Strbian D, Sundararajan S, Berthelet F, Lanthier S. Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy, Amyloid-β-Related Angitis, and Primary Angitis of the Central Nervous System: Similarities and Differences. *Stroke.* 2015;46(9):e210–e213. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010024>.
24. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Velu SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* 2021;16(4):356–369. <https://doi.org/10.1177/1747493020974464>.
25. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol.* 2004;55(2):250–256. <https://doi.org/10.1002/ana.10810>.
26. Chen D, Zhang C, Parikh N, Merkler AE, Navi BB, Fink ME et al. Association Between Systemic Amyloidosis and Intracranial Hemorrhage. *Stroke.* 2022;53(3):e92–e93. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038451>.
27. Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff El, Staals J, van Oostenbrugge RJ, Backes WH. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2019;92(15):e1669–e1677. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007263>.
28. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke.* 2003;34(3):806–812. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3>.
29. Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, Graham D, Harris SE, Verhaaren BFJ et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats. *Sci Transl Med.* 2018;10(448):eaam9507. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam9507>.
30. Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):CXI–CLXII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012132>.
31. 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).
32. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J.* 2012;88(1036):79–87. <https://doi.org/10.1136/postgradmed-2011-130307>.
33. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJR Am J Neuroradiol.* 1990;11(2):273–281. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8334682/>.
34. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
35. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023;22(7):602–618. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X).
36. Rovira A, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):471–482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>.
37. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(4):199–213. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.39>.
38. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke.* 2005;36(10):2116–2120. <https://doi.org/10.1161/01.STR.000017902.59909.42>.
39. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01221.x>.
40. Paradise M, Crawford JD, Lam BCP, Wen W, Kochan NA, Makkar S et al. Association of Dilated Perivascular Spaces With Cognitive Decline and Incident Dementia. *Neurology.* 2021;96(11):e1501–e1511. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011537>.
41. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003;60(4):640–646. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000046587.83503.1e>.
42. Davis M, Auh S, Riva M, Richert ND, Frank JA, McFarland HF, Bagnato F. Ring and nodular multiple sclerosis lesions: a retrospective natural history study. *Neurology.* 2010;74(10):851–856. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31df5>.
43. Eijlers AJC, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, Pouwels PJW et al. Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(14):e1348–e1359. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001898>.
44. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(6):1665–1677. <https://doi.org/10.1093/brain/awy088>.
45. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653–670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8).
46. Ter Telgte A, Duering M. Cerebral Small Vessel Disease: Advancing Knowledge With Neuroimaging. *Stroke.* 2024;55(6):1686–1688. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STROKEAHA.123.044294>.
47. Cosottini M, Roccatagliata L. Neuroimaging at 7 T: are we ready for clinical transition? *Eur Radiol Exp.* 2021;5(1):37. <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00234-0>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Р.Г. Есин**

Концепция и дизайн исследования – **Р.Г. Есин, Е.А. Горобец**

Написание текста – **Р.Г. Есин, Е.А. Горобец, Э.Ф. Шарафьев**

Сбор и обработка материала – **Р.Г. Есин, А.И. Маштакова**

Обзор литературы – **Р.Г. Есин, А.И. Маштакова**

Анализ материала – **Р.Г. Есин, Е.А. Горобец, Э.Ф. Шарафьев**

Статистическая обработка – **Р.Г. Есин, А.И. Маштакова**

Редактирование – **Р.Г. Есин, Е.А. Горобец**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Р.Г. Есин, Е.А. Горобец**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Radiy G. Esin**

Study concept and design – **Radiy G. Esin, Elena A. Gorobets**

Text development – **Radiy G. Esin, Elena A. Gorobets, Emil F. Sharafeev**

Collection and processing of material – **Radiy G. Esin, Aleksandra I. Mashnakova**

Literature review – Rady G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova

Material analysis – Rady G. Esin, Elena A. Gorobets, Emil F. Sharafeev

Statistical processing – Rady G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova

Editing – Rady G. Esin, Elena A. Gorobets

Approval of the final version of the article – Rady G. Esin, Elena A. Gorobets

Информация об авторах:

Есин Радий Германович, д.м.н., 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

Горобец Елена Анатольевна, к.фил.н., заведующая кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейропсихологические исследования», заведующая Центром патологии речи университетской клиники, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; elena_gorobets@mail.ru

Шарафеев Эмиль Фидайлевич, врач лучевой диагностики, ООО «АИР МЕД»; 420061, Россия, Казань, ул. Абжалилова, д.19а; efsharafeev@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; aleksandra.mashtakova@mail.ru

Information about the authors:

Rady G. Esin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; 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; radyesin@mail.ru

Elena A. Gorobets, Cand. Sci. (Phil.), Head of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Leading Researcher of the Neurocognitive Research Laboratory, Head of the Center for Speech Pathology at University Clinic, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; elena_gorobets@mail.ru

Emil F. Sharafeev, Radiology Doctor, AIR MED LLC; 19a, Abzhaliilov St., Kazan, 420061, Russia; efsharafeev@gmail.com

Aleksandra I. Mashtakova, Clinical Resident of the Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; aleksandra.mashtakova@mail.ru

Хроническая мигрень с наличием и без хронической инсомнии

В.А. Головачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

И.А. Строков, <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>, strigoral@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Выяснение особенностей пациентов с хронической мигренью (ХМ) и коморбидной хронической инсомнией (ХИ) может улучшить качество ведения таких пациентов.

Цель. Сравнить социально-демографические и клинико-психологические характеристики пациентов с ХМ в сочетании с ХИ и без ХИ, оценить связь между инсомнией и клинико-психологическими характеристиками у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 200 пациентов с ХМ в сочетании с ХИ и без ХИ (63 мужчины и 137 женщин, средний возраст $33,1 \pm 7,1$ года), которые были разделены на 1-ю (96 пациентов с ХМ и ХИ) и 2-ю группы (104 пациента с ХМ без ХИ). Со всеми пациентами проводились клиническая беседа, тестирование, неврологический и соматический осмотр.

Результаты. В 1-й группе по сравнению со 2-й группой статистически значимо ($p < 0,05$) меньше пациентов состояли в браке, чаще были разведены и имели лекарственно-индуцированную головную боль и боль в шее. Частота приема и количество доз обезболивающих препаратов (ОП), личностная тревога, депрессия, руминации, тяжесть инсомнии, зависимость от ОП, копинг, ориентированный на эмоции, болезненность перикраниальных мышц были статистически значимо выше в 1-й группе по сравнению со 2-й, а приверженность к лечению – статистически значимо ниже. Инсомния имела статистически значимую положительную корреляционную связь с частотой приема и количеством доз ОП, личностной тревогой, депрессией, руминациями, зависимостью от ОП, копингом, ориентированным на эмоции, болезненностью перикраниальных мышц, а также отрицательную корреляционную связь с приверженностью к лечению.

Заключение. При ХМ установлена положительная связь между инсомнией и частотой приема и количеством доз ОП, зависимостью от ОП, личностной тревогой, депрессией, руминациями, копингом, ориентированным на эмоции, болезненностью перикраниальных мышц, а также отрицательная связь между инсомнией и приверженностью к лечению, что следует учитывать при ведении пациентов.

Ключевые слова: хроническая мигрень, хроническая инсомния, коморбидность, лекарственно-индуцированная головная боль, клинико-психологические характеристики, тревога, депрессия

Для цитирования: Головачева ВА, Строков ИА. Хроническая мигрень с наличием и без хронической инсомнии.

Медицинский совет. 2025;19(12):30–37. <https://doi.org/10.21518/ms2025-298>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic migraine with and without chronic insomnia

Veronika A. Golovacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

Igor A. Strokov, <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>, strigoral@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Identification of the characteristics of patients with chronic migraine (CM) and comorbid chronic insomnia (CI) can improve the quality of management for such patients.

Aim. To compare the socio-demographic and clinical-psychological characteristics of patients with CM combined with and without CI, assess the relationship between insomnia and clinical-psychological characteristics in this category of patients.

Materials and methods. The study included 200 patients with CM combined with and without CI (63 men and 137 women, mean age $33,1 \pm 7,1$ years), who were divided into Group 1 (96 patients with CM and CI) and Group 2 (104 patients with CM without CI). All patients underwent clinical interviews, testing, neurological and somatic examinations.

Results. There were significantly ($p < 0.05$) fewer patients who were married, more often divorced and had drug-induced headache and neck pain in Group 1 as compared to Group 2. The frequency of intake and number of doses of pain medications (PM), personal anxiety, depression, rumination, insomnia severity, PM dependence, emotion-focused coping, and pericranial muscle soreness were significantly higher in Group 1 compared to Group 2, whereas adherence to treatment was significantly lower. Insomnia has been shown to correlate significantly positive with the frequency of intake and number of doses of PMs,

personal anxiety, depression, rumination, PM dependence, emotion-focused coping, pericranial muscle soreness, and negative correlation with treatment adherence.

Conclusion. In CM, a positive correlation was established between insomnia and the frequency of intake and number of doses of PM, PM dependence, personal anxiety, depression, rumination, emotion-focused coping, pericranial muscle soreness, and a negative correlation between insomnia and treatment adherence, which should be taken into account when managing patients.

Keywords: chronic migraine, chronic insomnia, comorbidity, drug-induced headache, clinical and psychological characteristics, anxiety, depression

For citation: Golovacheva VA, Strokov IA. Chronic migraine with and without chronic insomnia. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-298>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) – неврологическое заболевание, которое проявляется ежедневной или почти ежедневной головной болью (ГБ), приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, оказывает негативное влияние на все сферы их жизни [1, 2]. ХМ развивается из эпизодической мигрени (ЭМ) под влиянием различных факторов хронизации: избыточный прием обезболивающих препаратов (ОП), тревога, депрессия, инсомния и др. ХМ – это биopsихосоциальное и многофакторное расстройство, которое отличается от ЭМ не только частотой ГБ в месяц, но и большим количеством жалоб на физическое и эмоциональное состояние, сниженную трудоспособность, а также при ХМ достоверно чаще диагностируются коморбидные нарушения: инсомния, боли другой локализации, психические расстройства и др. [3–8].

Хроническая инсомния (ХИ) – одно из самых часто встречающихся коморбидных нарушений при ХМ [5, 9]. Ежедневные или почти ежедневные симптомы инсомнии обнаруживаются у большинства (68–84%) пациентов с ХМ [10, 11]. Инсомния ассоциирована с риском развития лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) у пациентов с мигренью [7, 12]. ХИ влияет на клиническую картину и отягощает течение ХМ, затрудняет диагностику и лечение пациентов с ХМ [3, 11, 13]. Фундаментальные принципы диагностики и лечения пациентов с ХМ и коморбидными нарушениями пока не разработаны и продолжают обсуждаться [4, 14–20]. Выяснение клинико-психологических характеристик пациентов с ХМ и коморбидной ХИ, установление связей между инсомнией и этими характеристиками поможет определить клинико-психологический профиль данной категории пациентов. Понимание клинико-психологического и социального профиля пациентов с ХМ и коморбидной ХИ в перспективе позволит разработать оптимальные принципы диагностики и эффективного персонализированного подхода к лечению.

Цель исследования – сравнить социально-демографические и клинико-психологические характеристики пациентов с ХМ в сочетании с ХИ и без ХИ, оценить связь между инсомнией и клинико-психологическими характеристиками у данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета в 2019 г. Все пациенты находились на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова. Диагноз ХМ устанавливался на основании диагностических критерии Междунраодной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [21]. Диагноз ХИ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского руководства по диагностике и лечению инсомнии [22] и Проекта клинических рекомендаций российских экспертов по диагностике и лечению ХИ у взрослых [23].

Критерии включения пациентов в исследование: 1) мужчины и женщины с диагнозом ХМ в сочетании с ХИ и без ХИ; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) вторичные формы ГБ (кроме ЛИГБ); 2) беременность или кормление грудью; 3) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое в большей степени, чем ХМ и ХИ, нарушает качество жизни пациента; 4) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания.

Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, в ходе которой оценивались социально-демографические и клинико-психологические характеристики. Всем пациентам проводился неврологический и соматический осмотр, при пальпации оценивалась болезненность перикраниальных мышц по методике «Общий балл перикраниальной болезненности» (ОБПБ) [21]. Определялось наличие ЛИГБ, коморбидных болей других локализаций. Интенсивность боли оценивалась с помощью числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) [24]. Качество ночного сна оценивалось по индексу тяжести инсомнии (ИТИ) [25]. Представления пациентов о боли и отношение пациентов к боли (катастрофизация, руминации, преувеличение, безнадежность) определялись с помощью шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [26]. Уровни личностной и ситуативной тревоги оценивались с помощью шкалы Спилбергера – Ханина (ШЛСТ) [27], симптомы депрессии – с помощью шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [28]. Для оценки

зависимости от ОП использовался Лидский опросник зависимости (ЛОЗ) [29]. Копинг-стратегии, применяемые пациентами для преодоления стрессовых и трудных жизненных ситуаций, болезни, оценивались по методике «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» (КПСС) [30]. Для измерения влияния мигрени на повседневную активность использовалась шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность (ШОВМА) [31]. Приверженность к лечению оценивалась по методике «Количественная оценка приверженности к лечению» (КОП-25) [32].

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты, имеющие ХМ в сочетании с ХИ, во 2-ю – пациенты с ХМ без ХИ. Проводилось сравнение групп по социально-демографическим и клинико-психологическим характеристикам, наличию ЛИГБ и коморбидных болей других локализаций. Оценивалась связь инсомнии по ИТИ со следующими клинико-психологическими характеристиками: 1) длительность мигрени в анамнезе; 2) длительность ХМ; 3) частота ГБ; 4) интенсивность ГБ по ЧРШ; 5) частота приема ОП (количество дней в месяц); 6) количество доз ОП в месяц (1 доза = 1 терапевтическая доза ОП); 7) личностная и ситуативная тревога по ШЛСТ; 8) депрессия по ШДЦЭИ; 9) катастрофизация боли, руминации, преувеличение, безнадежность по ШКБ; 10) стратегии совладения со стрессовыми ситуациями по КПСС; 11) зависимость от ОП по ЛОЗ; 12) влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА; 13) приверженность к лечению по КОП-25; 14) болезненность перикраниальных мышц по ОБПБ.

В исследование были включены 200 пациентов с ХМ в сочетании и без ХИ (63 мужчины и 137 женщин, средний возраст $33,1 \pm 7,1$ года). В 1-й группе было 96 пациентов, во 2-й – 104 пациента.

Статистический анализ

Данные, полученные в результате беседы и тестирования, кодировались и включались в таблицу Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (d-критерий) и критерия хи-квадрат (χ^2). Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для описания количественных переменных использовались средние значения, а для качественных – проценты (долевое отношение). Для сравнения количественных параметров между двумя группами пациентов с ХМ в сочетании с инсомнией и без инсомнии использовался тест Стьюдента для несвязанных выборок. Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения качественных переменных между группами пациентов с ХМ в сочетании с инсомнией и без инсомнии применялся критерий χ^2 Пирсона. Для оценки количественных параметров использовался тест Шапиро – Уилка (при числе исследуемых <50) или тест Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых >50). Статистически значимыми считались различия при

уровне $p < 0,05$. Для изучения связей между социально-демографическими, клинико-психологическими характеристиками и инсомнией проводился регрессионный анализ – множественная регрессия. Теснота связи между переменными считалась статистически значимой при R (коэффициент множественной корреляции) $\geq 0,45$ и p (уровень значимости) $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в табл. 1, большинство пациентов с ХМ, включенных в исследование, были женщинами (68,5%), имели высшее образование (81%) и работали или учились (72%). В 1-й группе (ХМ в сочетании с ХИ) статистически значимо реже встречались состоящие в браке, чем во 2-й группе (ХМ без ХИ): 25% по сравнению с 46,2% (ОШ (95% ДИ) = 1,46 (1,18–2,09), $p < 0,001$). Доля разведенных пациентов была статистически значимо выше в 1-й группе, чем во 2-й: 40,6% по сравнению с 12,5% (ОШ (95% ДИ) = 1,99 (1,03–2,42), $p < 0,001$). По другим социально-демографическим характеристикам статистически значимых отличий между группами не получено.

Как показано в табл. 2, у пациентов из 1-й группы (ХМ в сочетании с ХИ) частота приема ОП в месяц была статистически значимо выше, чем у пациентов из 2-й группы (ХМ без ХИ): $25,7 \pm 5,3$ по сравнению с $14,5 \pm 6,2$ ($p = 0,008$). Также у пациентов из 1-й группы количество доз принимаемых ОП за месяц было статистически значимо больше, чем у пациентов из 2-й группы: $79,4 \pm 10,8$ по сравнению с $60,3 \pm 8,5$ ($p = 0,001$). По другим клиническим характеристикам статистически значимых отличий между группами не получено.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у пациентов из 1-й группы (ХМ в сочетании с ХИ) были статистически значимо ($p < 0,05$) выше показатели личностной тревоги по ШЛСТ, депрессии по ШДЦЭИ, руминации по ШКБ, тяжести инсомнии по ИТИ, зависимости от ОП по ЛОЗ, копинга, ориентированного на эмоции, по КПСС, болезненности перикраниальных мышц по ОБПБ, чем у пациентов из 2-й группы (ХМ без ХИ). Также у пациентов из 1-й группы приверженность к лечению по КОП-25 была статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов из 2-й группы. По другим клинико-психологическим характеристикам статистически значимых отличий между группами не получено.

Как представлено на рисунке, у большинства пациентов с ХМ, включенных в исследование, были диагностированы ЛИГБ (71%, $n = 142$) и коморбидные боли другой локализации: хроническая скелетно-мышечная боль в грудном отделе спины (ХСМБГОС, 35%, $n = 70$) и/или хроническая скелетно-мышечная боль в нижней части спины (ХСМБНЧС, 30,5%, $n = 61$). В 1-й группе было статистически значимо ($p < 0,05$) больше пациентов с ЛИГБ и хронической скелетно-мышечной болью в шее (ХСМБШ), чем во 2-й группе.

В табл. 4 представлены статистически значимые связи между инсомнией по ИТИ и клинико-психологическими характеристиками пациентов с ХМ по данным регрессионного анализа.

● **Таблица 1.** Сравнение пациентов с хронической мигренью в сочетании с хронической инсомнией и без хронической инсомнии по социально-демографическим характеристикам
 ● **Table 1.** Comparative analysis of patients with chronic migraine combined with and without chronic insomnia by socio-demographic characteristics

Характеристики	Все пациенты (n = 200)	1-я группа (n = 96)	2-я группа (n = 104)	Сравнение групп (ОШ (95% ДИ), p)
Средний возраст (годы, M ± SD)	33,1 ± 7,1	32,5 ± 6,2	35,2 ± 7,7	1,36 (1,12–1,59), p = 0,23
Пол (n, %)				
мужской	63 (31,5%)	27 (28%)	36 (34,6%)	1,14 (0,72–1,58), p = 0,08
женский	137 (68,5%)	69 (72%)	68 (65,4%)	1,67 (1,24–1,98), p = 0,12
Семейный статус (n, %)				
холост/ не замужем	65 (38%)	26 (27,1%)	39 (37,5%)	1,39 (1,01–2,34), p = 0,09
в браке	72 (36%)	24 (25%)	48 (46,2%)	1,46 (1,18–2,09), p < 0,001
разведен/ разведена	52 (26%)	39 (40,6%)	13 (12,5%)	1,99 (1,03–2,42), p < 0,001
вдовец/ вдова	11 (5,5%)	7 (7,3%)	4 (3,8%)	1,42 (1,02–2,54), p = 0,019
Уровень образования (n, %)				
среднее общее (школа)	7 (3,5%)	3 (3,1%)	4 (3,8%)	1,61 (1,25–1,92), p = 0,16
среднее специальное	31 (15,5%)	13 (13,5%)	18 (17,3%)	1,25 (1,19–1,69), p = 0,11
высшее	162 (81%)	80 (83,4%)	82 (78,9%)	1,48 (1,02–1,91), p = 0,23
Трудовой статус (n, %)				
работает или учится	144 (72%)	71 (74%)	73 (70%)	1,35 (1,01–1,73), p = 0,15
не работает и не учится	56 (28%)	25 (26%)	31 (30%)	1,93 (1,48–2,51), p = 0,19

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что большинство пациентов с ХМ были женщинами (68,5%), имели высшее образование (81%), работали или учились (72%). Преобладание женщин среди пациентов с ХМ типично и согласуется с ранее опубликованными исследованиями других авторов [1, 3, 4]. Выявленное нами преобладание среди пациентов с ХМ тех, кто имеет высшее

● **Таблица 2.** Сравнение пациентов с хронической мигренью в сочетании с хронической инсомнией и без хронической инсомнии по клиническим характеристикам

● **Table 2.** Comparative analysis of patients with chronic migraine combined with and without chronic insomnia by clinical characteristics

Характеристики (M ± SD)	Все пациенты (n = 200)	1-я группа (n = 96)	2-я группа (n = 104)	Сравнение групп (t, p)
Длительность мигрени в анамнезе (месяцы)	205,1 ± 60,3	201,3 ± 58,6	207,4 ± 62,5	t = -0,19, p = 0,15
Возраст пациента, когда началась мигрень (годы)	15,3 ± 5,4	14,2 ± 4,4	17,2 ± 5,6	t = -0,07, p = 0,21
Длительность ХМ (месяцы)	18,9 ± 7,3	17,1 ± 6,6	19,3 ± 7,4	t = -0,15, p = 0,22
Возраст пациента, когда началась ХМ (годы)	30,3 ± 6,4	28,9 ± 6,1	32,1 ± 7,2	t = -0,17, p = 0,19
Частота ГБ (дни с ГБ в месяц)	22,3 ± 6,1	24,2 ± 6,5	20,3 ± 5,3	t = 0,18, p = 0,15
Интенсивность ГБ по ЧРШ (баллы)	8,5 ± 1,0	8,9 ± 1,0	7,8 ± 0,8	t = 0,19, p = 0,08
Частота приема ОП (дни в месяц)	18,8 ± 7,9	25,7 ± 5,3	14,5 ± 6,2	t = 0,16, p = 0,008
Дозы ОП в месяц (количество)	68,4 ± 9,2	79,4 ± 10,8	60,3 ± 8,5	t = 0,12, p = 0,001

Примечание. ХМ – хроническая мигрень; ГБ – головная боль; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ОП – обезболивающий препарат.

образование, работает или учится, согласуется с одни-ми исследованиями и противоречит другим. Так, есть данные A. Ferrari et al. о том, что только половина пациентов с ХМ имеет высшее образование и менее половины пациентов работает, что отличает их от пациентов с ЭМ [33]. Но полученные нами данные согласуются с исследованиями Н.В. Латышевой и соавт., А.Р. Артеменко и соавт., где также было показано, что большинство пациентов с ХМ имеют высшее образование, работают или учатся [34, 35]. Зарубежные авторы научных публикаций ранее сообщали, что низкий уровень образования и низкий социально-экономический статус – это факторы хронизации мигрени [36, 37]. Но авторы двух крупных эпидемиологических исследований по мигрени (AAMP и IBMS) показали, что такие факторы хронизации, как низкий уровень образования, низкий социальный и экономический статус, являются весьма спорными [38, 39]. Нами было показано, что как среди пациентов с ХМ и ХИ, так и среди пациентов с ХМ без ХИ преобладали женщины и те, кто продолжал работать или учиться. Но пациенты отличались по семейному статусу: среди пациентов с ХМ и ХИ было достоверно больше находящихся в разводе и достоверно меньше состоящих

● **Таблица 3.** Сравнение пациентов с хронической мигренью в сочетании с хронической инсомнией и без хронической инсомнии по клинико-психологическим характеристикам
 ● **Table 3.** Comparative analysis of patients with chronic migraine combined with and without chronic insomnia by clinical and psychological characteristics

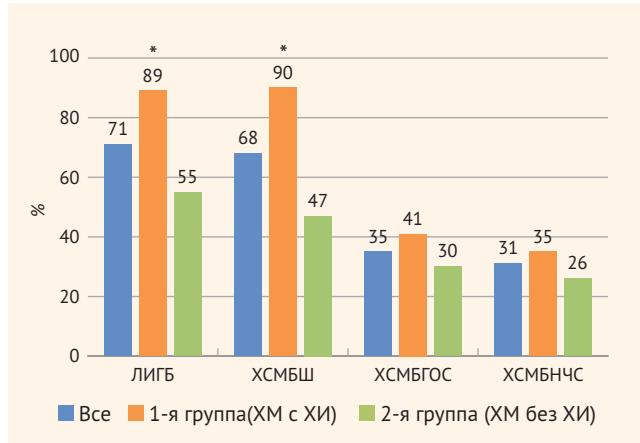
Характеристики (баллы, $M \pm SD$)	Все пациенты (n = 200)	1-я группа (n = 96)	2-я группа (n = 104)	Сравнение групп (t, p)
Ситуативная тревога по ШЛСТ	52,1 ± 10,8	52,8 ± 10,5	50,5 ± 12,6	t = 0,06, p = 0,95
Личностная тревога по ШЛСТ	49,8 ± 15,1	56,2 ± 17,2	42,9 ± 11,3	t = 0,09, p = 0,005
Депрессия по ШДЦЭИ	24,2 ± 8,1	27,8 ± 9,5	19,1 ± 6,2	t = 0,11, p = 0,007
Катастрофизация боли по ШКБ	24,9 ± 10,2	27,1 ± 10,9	23,2 ± 9,5	t = 0,21, p = 0,14
Руминации по ШКБ	8,2 ± 3,1	10,9 ± 4,6	6,7 ± 2,5	t = 0,24, p = 0,04
Преувеличение по ШКБ	9,1 ± 3,2	9,8 ± 4,1	8,1 ± 2,9	t = 0,16, p = 0,19
Безнадежность по ШКБ	14,3 ± 5,6	16,1 ± 6,2	13,1 ± 3,9	t = 0,19, p = 0,17
Тяжесть инсомнии по ИТИ	14,2 ± 4,5	21,5 ± 4,6	8,6 ± 4,1	t = 0,31, p = 0,02
Зависимость от ОП по ЛОЗ	13,6 ± 4,7	18,2 ± 6,8	11,1 ± 4,1	t = 0,25, p = 0,009
Копинг, ориентированный на решение задач, по КПСС	38,5 ± 7,4	41,2 ± 7,9	37,1 ± 7,2	t = 0,85, p = 0,40
Копинг, ориентированный на эмоции, по КПСС	52,5 ± 8,2	58,8 ± 9,7	47,1 ± 7,1	t = 0,53, p = 0,004
Копинг, ориентированный на избегание, по КПСС	54,2 ± 7,6	51,9 ± 8,6	54,2 ± 5,6	t = -0,11, p = 0,92
Болезненность перикраниальных мышц по ОБПБ	24,3 ± 5,2	29,4 ± 5,6	20,1 ± 4,2	t = 0,12, p = 0,01
Влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА	53,7 ± 21,4	56,8 ± 22,5	51,9 ± 19,7	t = 0,07, p = 0,42
Приверженность к лечению по КОП-25	59,5 ± 8,1	53,3 ± 6,1	64,2 ± 8,6	t = -0,08, p = 0,005

Примечание. ШЛСТ – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина; ШДЦЭИ – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований; ШКБ – шкала катастрофизации боли; ИТИ – индекс тяжести инсомнии; ОП – обезболивающий препарат; ЛОЗ – Лидский опросник зависимости; КПСС – копинг-поведение в стрессовых ситуациях; ОБПБ – общий балл перикраниальной болезненности; ШОВМА – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность; КОП-25 – количественная оценка приверженности к лечению.

в браке, чем среди пациентов с ХМ без ХИ. Причины обнаруженного факта остаются предметом обсуждения. В исследовании Я.А. Князевой и соавт. была выявлена связь между статусом «разведен/разведена» и риском

● **Рисунок.** Сравнение пациентов с хронической мигренью в сочетании с хронической инсомнией и без хронической инсомнии по частоте встречаемости лекарственно-индуцированной головной боли и коморбидных болей других локализаций

● **Figure.** Comparative analysis of patients with chronic migraine combined with and without chronic insomnia by frequency of drug-induced headache and comorbid pain in other localizations



* – статистически значимое различие показателей между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$);
 ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль; ХСМБШ – хроническая скелетно-мышечная боль в шее; ХСМБГОС – хроническая скелетно-мышечная боль в грудном отделе спины; ХСМБНЧС – хроническая скелетно-мышечная боль в нижней части спины.

● **Таблица 4.** Связь между клинико-психологическими характеристиками и инсомнией у пациентов с хронической мигренью

● **Table 4.** Relationship between clinical-psychological characteristics and insomnia in patients with chronic migraine

Клинико-психологические характеристики	Тип связи с инсомнией по ИТИ	R	p
Частота приема ОП в месяц	+	0,64	0,004
Количество доз ОП в месяц	+	0,54	0,001
Личностная тревога по ШЛСТ	+	0,71	0,02
Депрессия по ШДЦЭИ	+	0,68	0,003
Руминации по ШКБ	+	0,75	0,004
Зависимость от ОП по ЛОЗ	+	0,74	0,0002
Копинг, ориентированный на эмоции, по КПСС	+	0,62	0,007
Болезненность перикраниальных мышц по ОБПБ	+	0,81	0,001
Приверженность к лечению по КОП-25	-	0,56	0,0005

Примечание. При $R \geq 0,45$ и $p < 0,05$ связь значима; «+» – связь между переменными положительная, т. е. чем выше один показатель, тем выше другой; «-» – связь между переменными отрицательная, т. е. чем ниже один показатель, тем выше другой. ИТИ – индекс тяжести инсомнии; ОП – обезболивающий препарат; ШЛСТ – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина; ШДЦЭИ – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований; ШКБ – шкала катастрофизации боли; ЛОЗ – Лидский опросник зависимости; КПСС – копинг-поведение в стрессовых ситуациях; ОБПБ – общий балл перикраниальной болезненности; КОП-25 – количественная оценка приверженности к лечению.

развития ЛИГБ у пациентов с мигренью [7]. Вероятно, развод как стрессовое событие может провоцировать у пациентов с мигренью хронизацию мигрени, развитие ЛИГБ и коморбидных нарушений, в том числе ХИ. Для

проверки такой гипотезы необходимо проведение соответствующих исследований.

Нами было продемонстрировано, что большинство пациентов с ХМ, включенных в исследование, страдали ЛИГБ (71%) и коморбидными болями другой локализации: ХСМБШ (67,5%), ХСМБГОС (35%) и/или ХСМБНЧС (30,5%). Полученные данные согласуются с данными ранее опубликованных исследований [1, 3, 4, 36]. ЛИГБ и коморбидные боли другой локализации встречаются достоверно чаще при ХМ, чем при ЭМ [36]. Было продемонстрировано, что ЛИГБ и коморбидные боли другой локализации отягощают течение ХМ, затрудняют ее диагностику и снижают эффективность проводимой профилактической фармакотерапии [1, 3, 4, 36]. Интересен тот факт, что в настоящем исследовании было выявлено отличие пациентов с ХМ и ХИ от пациентов с ХМ без ХИ по частоте встречаемости ЛИГБ и коморбидной боли другой локализации. Среди пациентов с ХМ и ХИ достоверно чаще диагностировались ЛИГБ и ХСМБШ, чем среди пациентов с ХМ без ХИ. Известно, что боли другой локализации являются фактором риска развития ЛИГБ у пациентов с мигренью и фактором риска трансформации мигрени из эпизодической в хроническую [40]. В исследовании Я.А. Князевой и соавт., опубликованном в 2024 г., был выявлен новый фактор, ассоциированный с развитием ЛИГБ, – ХИ [7]. Наше исследование показало достоверную положительную корреляционную связь инсомнии с частотой приема ОП, количеством доз ОП, зависимостью от ОП по ЛОЗ и через данные показатели также подтвердило взаимосвязь между ХИ и ЛИГБ.

В проведенном нами исследовании выявлены клинико-психологические особенности пациентов с сочетанием ХМ и ХИ. Это подтверждает, что у пациентов с ХМ в сочетании с ХИ есть характерная сформировавшаяся «внутренняя картина болезни» – представления, восприятие, эмоции, поведение в отношении болезни, ее прогноза и в отношении себя как пациента [41]. Обнаружены достоверные отличия пациентов с ХМ и ХИ от пациентов с ХМ без ХИ по некоторым параметрам «внутренней картины болезни»: когнитивным, эмоциональным и поведенческим. Так, у пациентов с ХМ в сочетании с ХИ достоверно выше уровни рутинаций (постоянных размышлений о негативных ситуациях, событиях, страхах), личностной тревоги и депрессии, копинга, ориентированного на эмоции, зависимости от ОП, частота приема и количество принимаемых доз ОП в месяц. Также обнаружено, что болезненность перикраниальных мышц при пальпации достоверно выше у пациентов с ХМ в сочетании с ХИ, чем у пациентов с ХМ без ХИ. Вероятно, данный факт в совокупности с более высокой встречаемостью ХСМБШ при ХМ в сочетании с ХИ свидетельствует о большей вовлеченности тригемино-цервикальной системы в развитие и поддержание болевого синдрома у пациентов с ХМ и ХИ, чем у пациентов с ХМ без ХИ. Выявлено, что приверженность к лечению по КОП-25 достоверно ниже при ХМ в сочетании с ХИ, чем при ХМ без инсомнии. Это имеет важное практическое значение

и подтверждает роль ХИ как коморбидного нарушения в усложнении лечения ХМ [10].

Обнаруженная положительная корреляционная связь между инсомнией и частотой приема и количеством доз ОП, зависимостью от ОП, личностной тревогой, депрессией, рутинациями, копингом, ориентированным на эмоции, болезненностью перикраниальных мышц и отрицательная корреляционная связь между инсомнией и приверженностью к лечению подчеркивают двунаправленную негативную связь между инсомнией и другими клинико-психологическими проявлениями болезни. ХМ – это многокомпонентное заболевание, для успешного лечения которого необходимо учитывать все факторы, поддерживающие хроническое течение мигрени.

На сегодняшний день разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с мигренью [14]. Но вопросы оптимального ведения пациентов с ХМ продолжают обсуждаться [4]. Выявленные особенности клинико-психологического профиля пациентов с ХМ и ХИ подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению таких пациентов, при котором обязательно будут учитываться коморбидные нарушения. Изучение клинико-психологических и социальных особенностей пациентов с ХМ и различными коморбидными нарушениями поможет разработать эффективные персонализированные подходы к ведению и улучшить качество оказания медицинской помощи данным пациентам. Необходимо проведение большего количества исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с ХМ преобладают женщины, лица с высшим образованием и те, кто продолжают учиться или работать, вне зависимости от наличия или отсутствия коморбидной ХИ. Выявлены особенности клинико-психологического и социального профиля пациентов с ХМ в сочетании с ХИ. Пациенты с ХМ и ХИ достоверно реже состоят в браке и достоверно чаще разведены, чем пациенты с ХМ без ХИ. Среди пациентов с ХМ и ХИ достоверно выше частота приема и количество принимаемых доз ОП в месяц, а также отмечаются более высокие показатели личностной тревоги, депрессии, рутинаций, тяжести инсомнии, зависимости от ОП, копинга, ориентированного на эмоции, болезненности перикраниальных мышц, чем у пациентов с ХМ без ХИ. Приверженность к лечению при ХМ в сочетании с ХИ достоверно ниже, чем при ХМ без ХИ. Среди пациентов с ХМ в сочетании с ХИ достоверно чаще встречаются ЛИГБ и ХСМБШ, чем среди пациентов с ХМ без ХИ. Установлена положительная связь между инсомнией и частотой приема и количеством доз ОП, зависимостью от ОП, личностной тревогой, депрессией, рутинациями, копингом, ориентированным на эмоции, болезненностью перикраниальных мышц, а также отрицательная связь между инсомнией и приверженностью к лечению.

Поступила / Received 11.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2025
Принята в печать / Accepted 10.07.2025



Список литературы / References

- Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023;41(1):141–159. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.05.005>.
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0544-2>.
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):23–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94–101. <https://doi.org/10.17116/jneuro202412401194>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Romanov DV, Volodarskaya EA. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro202412401194>.
- Князева ЯА, Гилёв ДВ, Осипова ВВ, Лебедева ЕР. Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индцированной головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):12–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18>.
- Kniazeva IaA, Gilev DV, Osipova VV, Lebedeva ER. Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18>.
- Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):52–58. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58>.
- Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Clinical and psychoemotional characteristics of patients with medication overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58>.
- Lin YK, Lin YG, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Medicine*. 2016;95(17):e3554. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003554>.
- Yang CP, Wang SJ. Sleep in Patients with Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(9):39. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0641-9>.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904–910. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x>.
- Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение лекарственно-индцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
- Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, Azimova YuE, 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>.
- Ong JC, Park M. Chronic headaches and insomnia: working toward a biobehavioral model. *Cephalgia*. 2012;32(14):1059–1070. <https://doi.org/10.1177/0333102412455709>.
- 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>.
- Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.
- Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.
- Головачева ВА, Головачева АА. Лечение инсомнии у пожилых пациентов с головной болью. *Медицинский совет*. 2023;17(21):44–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-411>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of insomnia in elderly patients with headaches. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(21):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-411>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия при хронической мигрени и сочетанной хронической инсомнии: проспективное randomized исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5-2):110–117. <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124052110>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and concomitant chronic insomnia: a prospective, randomized trial. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(5-2):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124052110>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):31–37. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
- Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА, Соколов ЕА, Григорьев ГВ, Табеева ГР. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индцированной головной боли: открытое проспективное исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):45–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51>.
- 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(Suppl. 1):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51>.
- Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
- Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Osipova VV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14035. <https://doi.org/10.1111/jsr.14035>.
- Полуктov МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ, Вербицкий ЕВ, Захаров АВ, Кельмансон ИА и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/Клинические%20рекомендации%20по%20инсомнии.pdf>.
- Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zakharov AV, Kel'manson IA et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/Клинические%20рекомендации%20по%20инсомнии.pdf>.
- Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, Salim S, MacDermid JC, Walton DM. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132–148. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000999>.
- Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
- Ikemoto T, Hayashi K, Shiro Y, Arai YC, Marcuzzi A, Costa D, Wrigley P. A systematic review of cross-cultural validation of the pain catastrophizing scale. *Eur J Pain*. 2020;24(7):1228–1241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1587>.
- Bados A, Gómez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010;92(6):560–567. <https://doi.org/10.1080/00223891.2010.513295>.
- Henry SK, Grant MM, Cropicsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018;234:270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.071>.

29. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, Ling YH, Chen SP, Lai KL, Wang SJ. Clinical Utility of Leeds Dependence Questionnaire in Medication-Overuse Headache. *Diagnostics*. 2023;13(3):472. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030472>.
30. Van Horn JE, Wilpert J. Full and Short Versions of the Coping Inventory for Stressful Situations and Social Problem-Solving Inventory-Revised: Examining Their Factor Structure in a Dutch Outpatient Sex Offender Sample. *Psychol Rep*. 2017;120(4):739–759. <https://doi.org/10.1177/003329417702362>.
31. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl. 1):S20–S28. https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
32. Николаев НА, Скирденко ЮП. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74–78. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25>. Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):74–78. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25>.
33. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, Bertolini A, Sances G, Coccia CP et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*. 2007;47(1):65–72. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00629.x>.
34. Латышева НВ, Филатова ЕГ, Осипова ДВ. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(3):34–42. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-34-42>. Latysheva NV, Filatova EG, Osipova DV. Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2018;8(3):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-34-42>.
35. Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):91–96. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2013/11/031997-7298201311017>.
36. Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):91–96. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2013/11/031997-7298201311017>.
37. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86–92. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>.
38. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalgia*. 2015;35(7):563–578. <https://doi.org/10.1177/0333102414552532>.
39. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428–432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>.
40. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalgia*. 2011;31(3):301–315. <https://doi.org/10.1177/0333102410381145>.
41. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T et al. From transformation to chronicification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020;21(1):42. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>.
42. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35>.
43. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.А. Головачева, И.А. Строков**

Концепция и дизайн исследования – **В.А. Головачева**

Написание текста – **В.А. Головачева**

Сбор и обработка материала – **В.А. Головачева**

Обзор литературы – **В.А. Головачева**

Анализ материала – **В.А. Головачева, И.А. Строков**

Статистическая обработка – **В.А. Головачева**

Редактирование – **В.А. Головачева, И.А. Строков**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.А. Головачева, И.А. Строков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Veronika A. Golovacheva, Igor A. Strokov**

Study concept and design – **Veronika A. Golovacheva**

Text development – **Veronika A. Golovacheva**

Collection and processing of material – **Veronika A. Golovacheva**

Literature review – **Veronika A. Golovacheva**

Material analysis – **Veronika A. Golovacheva, Igor A. Strokov**

Statistical processing – **Veronika A. Golovacheva**

Editing – **Veronika A. Golovacheva, Igor A. Strokov**

Approval of the final version of the article – **Veronika A. Golovacheva, Igor A. Strokov**

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; xoho.veronicka@gmail.com

Строков Игорь Алексеевич, 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) 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; strigoral@mail.ru

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; xoho.veronicka@gmail.com

Igor A. Strokov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; strigoral@mail.ru

Постинсультная боль в плече на этапе медицинской реабилитации (пилотное исследование)

Н.В. Пизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

О.С. Лебедева¹, <https://orcid.org/0009-0006-2838-2313>, olialebedeva@mail.ru

Н.А. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, nikolai@pizov.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница № 2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39

Резюме

Введение. Боль в плече после инсульта часто возникает в первые 2–3 мес., препятствует восстановлению двигательной функции, увеличивает время пребывания в больнице, связана с депрессией, ограничивает повседневную жизнедеятельность и надлежащее участие в реабилитационных программах.

Цель. Выявить особенности постинсультной боли в плече до и после курса реабилитации с учетом использованных методов реабилитации.

Материалы и методы. Наблюдались 37 пациентов (средний возраст – 63 года, 17 мужчин и 13 женщин), из которых в раннем восстановительном периоде ОНМК было 32 пациента и 5 пациентов – в позднем восстановительном периоде. В ходе исследования оценивались вид постинсультного болевого синдрома, характеристики болевого синдрома при постинсультной артропатии и неврологический статус пациентов до проведения реабилитационных мероприятий и по окончании.

Результаты. Из 37 обследованных у 30 пациентов была выявлена постинсультная артропатия (81,1%); у 4 пациентов (10,8%) – центральный постинсультный болевой синдром и у 3 пациентов (8,1%) – болевой синдром, связанный с болезненным спазмом спастичных мышц паретичных конечностей. Постинсультная боль в плече чаще развивалась у пациентов с грубым и выраженным парезом руки. У пациентов вследствие болевого синдрома имелось существенное ограничение объема движений в плечевом суставе. Амплитуда движений в плечевом суставе при измерении с помощью гoniометра до проведения реабилитационных мероприятий при пассивном сгибании в среднем составила 110°, при пассивном отведении – в среднем 88°. На момент выписки пациенты, которым проводились традиционные реабилитационные мероприятия в сочетании с применением ботулотоксина типа А, имели лучшие результаты по сравнению с пациентами без ботулинотерапии.

Выводы. Необходимы ранняя диагностика развития постинсультной боли в плече, тщательный подход к реабилитационным мероприятиям, поскольку отдельные механизмы могут потребовать специально подобранных терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: постинсультные болевые синдромы, постинсультная артропатия, спастичность, реабилитация, ботулинотерапия

Для цитирования: Пизова НВ, Лебедева ОС, Пизов НА. Постинсультная боль в плече на этапе медицинской реабилитации (пилотное исследование). *Медицинский совет*. 2025;19(12):38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-stroke shoulder pain in the medical rehabilitation phase (pilot study)

Natalia V. Pizova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Olga S. Lebedeva¹, <https://orcid.org/0009-0006-2838-2313>, olialebedeva@mail.ru

Nikolai A. Pizov², <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, nikolai@pizov.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia

Abstract

Introduction. Post-stroke shoulder pain (PSSP) commonly occurs within the first 2-3 months after stroke, interferes with the recovery of motor function, prolongs hospital stay, is associated with depression, and limits daily activities and proper participation in rehabilitation programs.

Aim. To identify the features of post-stroke shoulder pain before and after the rehabilitation course, taking into account the rehabilitation methods used.

Materials and methods. The study observed 37 patients (average age of 63 years, 17 men and 13 women), of which 32 patients were in the early recovery period after acute cerebrovascular event (ACVE) and 5 patients were in the late recovery period. The study evaluated the type of post-stroke pain syndrome, characteristics of pain syndrome in post-stroke arthropathy and neurological status of patients before and after rehabilitation activities.

Results. Of the 37 patients examined, 30 patients had post-stroke arthropathy (81.1%); 4 patients (10.8%) had central post-stroke pain syndrome and 3 patients (8.1%) had pain syndrome associated with a painful spasm in the spastic muscles of paretic limbs. Stroke patients with severe and pronounced arm paresis more often developed post-stroke shoulder pain. Patients had

significantly limited range of motion within the shoulder joint due to pain syndrome. The shoulder's range of motion in the shoulder joint when measured with a goniometer before rehabilitation activities averaged 1100 with the arm in fixed flexion, and 880 with the arm in passive abduction. At the time of discharge, patients who underwent traditional rehabilitation activities combined with the use of botulinum toxin type A showed better results compared to patients without botulinum therapy. **Conclusions.** Early diagnosis of post-stroke shoulder pain and a thorough approach to rehabilitation activities are needed, as specific mechanisms may require personalized therapeutic interventions.

Keywords: post-stroke pain syndromes, post-stroke arthropathy, spasticity, rehabilitation, botulinum therapy

For citation: Pizova NV, Lebedeva OS, Pizov NA. Post-stroke shoulder pain in the medical rehabilitation phase (pilot study). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(12):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-242>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно недавнему докладу «Глобальное бремя болезней», инсульт является третьей по значимости причиной смерти и инвалидности [1]. Инсульт является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире и наиболее распространенным неврологическим заболеванием среди взрослых. Однако после инсульта часто возникают вторичные осложнения, значительно нарушающие процесс реабилитации. Верхняя конечность поражается чаще, чем нижняя, при этом восстановление происходит медленнее и сложнее. Большинство функциональных нарушений, связанных с верхней конечностью, связаны с проблемами плеча, в первую очередь из-за нарушения биомеханики плеча. Подсчитано, что около половины выживших после инсульта испытывают дисфункцию верхних конечностей, включая гемипарез, который является одним из наиболее распространенных клинических проявлений инсульта [2]. Потеря произвольного двигательного контроля после инсульта приводит к вторичным осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата в области плеча [3]. Постоянное совершение вариантов лечения подчеркивает важность программ ранней реабилитации для повышения функциональной независимости и улучшения результатов лечения пациентов. Тем не менее процесс реабилитации пациентов после инсульта может сталкиваться с трудностями из-за болевых, когнитивных или других нарушений, что требует всестороннего понимания стратегий для решения этих проблем [4].

Постинсультная боль в плече (ПИБП) является одним из наиболее распространенных осложнений [5, 6]. Проспективные лонгитюдные исследования сообщают, что ПИБП выявляется у 17% людей через неделю после инсульта [7] и до 40% – через 6 мес. [8]. Частота возникновения ПИБП варьирует до 24–64% в условиях стационарной реабилитации [8]. По данным недавно опубликованного исследования, распространенность ПИБП составила 11% в течение 72 ч после инсульта, увеличившись до 32% через один месяц и до 57% – через три месяца [9]. Боль обычно начинается через несколько недель после инсульта и достигает пика интенсивности и частоты примерно через 3–4 мес. после инсульта [9]. ПИБП может сохраняться в течение месяцев или даже лет, при этом примерно у 65% пациентов развивается хроническая форма [10]. ПИБП не только препятствует реабилитации верхних конечностей, но и снижает общую функцию и качество жизни [11, 12].

Причинами ПИБП могут быть как скелетно-мышечные, так и неврологические изменения. Предыдущие исследования показали, что паралич рассматривается как основная причина боли в плече [13]. Другими факторами являются повышение мышечного тонуса, подвыших плеча, сложный регионарный болевой синдром, тендинит, аномалии вращательной манжеты плеча, адгезивный капсулит и др. [14, 15]. Так, по результатам недавно опубликованного ретроспективного исследования ПИБП была выявлена у 125 пациентов, что составляет 31,2% от общей когорты из 401 стационарного пациента с инсультом. Причины возникновения ПИБП были разнообразными и многофакторными. Наиболее частые диагнозы, ассоциированные с этим состоянием, включали многофакторную этиологию (n = 40, 10%), плечелопаточный подвыших (n = 25, 6,2%), тендинопатии вращательной манжеты плеча (n = 20, 5%), спастичность (n = 18, 4,4%), адгезивный капсулит (n = 13, 3,2%), комплексный регионарный болевой синдром (n = 6, 1,5%) и центральную постинсультную боль (n = 2, 0,5%) [16]. Факторы риска, такие как преклонный возраст, низкие функциональные показатели, синдром неглекта, сенсорные изменения и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД) или депрессия, еще больше осложняют клиническую картину [17].

ПИБП задерживает реабилитацию верхних конечностей, негативно влияет на качество сна пациента и выполнение повседневных дел, препятствует функционально-моторному восстановлению пораженных конечностей, продлевает госпитализацию [18]. Боль может оказывать значительное влияние на качество жизни человека не только физически, но и психологически. Она может быть источником стресса и беспокойства, а также нарушать нормальный режим сна. Боль может оказывать негативное влияние на качество жизни, в т. ч. влиять на способность человека выполнять повседневную деятельность и участвовать в общественной и досуговой деятельности [19].

Различные причины развития ПИБП обуславливают необходимость тщательного подхода к реабилитационным мероприятиям, поскольку отдельные механизмы могут потребовать специально подобранных терапевтических вмешательств. Для этого состояния используются множественные методы лечения с различными уровнями доказательств [13, 20].

Цель – выявить особенности ПИБП до и после курса реабилитации с учетом использованных методов реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами на базе отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы «Клинической больницы №2» г. Ярославля в течение 3 мес. было проведено пилотное проспективное исследование по выявлению пациентов с постинсультными болевыми синдромами на основании их жалоб. В исследование вошли 37 пациентов (средний возраст – 63 года, 17 мужчин и 13 женщин), из которых в раннем восстановительном периоде инсульта было 32 пациента и 5 пациентов в позднем восстановительном периоде. На момент поступления в отделение реабилитации по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) у 12 пациентов (40%) наблюдалось выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности (ШРМ – 4 балла) и у 18 пациентов (60%) – умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности (ШРМ – 3 балла).

В ходе исследования анализировались вид постинсультного болевого синдрома, демографические показатели, среднее время возникновения болевого синдрома, средний балл по ВАШ до проведения реабилитационных мероприятий и по окончании, неврологические симптомы, наличие СД, для больных с артропатией – угол сгибания и отведения в плечевом суставе на момент начала и окончания реабилитационного курса, оценивались методы проведенных реабилитационных мероприятий. Амплитуда движений в плечевом суставе измерялась при пассивном сгибании и отведении плечевого сустава с помощью гoniометра в градусах.

Пациенты получали комплекс реабилитационных мероприятий, осуществлявшихся мультидисциплинарной реабилитационной командой: всем проводилась ЛФК (кинезиотерапия, суставная гимнастика, позиционирование). Наряду с ЛФК, 15 пациентам проводилась ботулинотерапия, а другим 15 пациентам – только ЛФК или ЛФК с тейпированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 37 обследованных у 30 пациентов была выявлена постинсультная артропатия (81,1%); у 4 пациентов (10,8%) – центральный постинсультный болевой синдром и у 3 пациентов (8,1%) – болевой синдром, связанный с болезненным спазмом спастичных мышц паретичных конечностей.

В группе с постинсультной артропатией было 17 мужчин (56,7%, средний возраст – 59 лет) и 13 женщин (43,3%, средний возраст – 67 лет). В данной группе преобладали пациенты с ишемическим инсультом – 28 человек (93,3%). Геморрагический инсульт наблюдался у 2 пациентов. Подтипы ишемического инсульта включали атеротромботический ($n = 17$, 60,7%), неуточненный ($n = 7$, 25%) и кардиоэмболический ($n = 4$, 14,3%). Болевая постинсультная артропатия у этих пациентов развивалась в среднем через 3 мес. от индексного события. При оценке интенсивности болевого синдрома до реабилитационных мероприятий средний балл по ВАШ составил 6. СД 2-го типа

среди пациентов с постинсультной артропатией встречалась в 8 случаях (26,7%).

Среди пациентов с постинсультной артропатией изолированная артропатия плечевого сустава была у 18 пациентов (60%), артропатия плечевого и локтевого суставов – у 3 пациентов (10%), артропатия плечевого, локтевого и лучезапястного суставов – у 6 пациентов (20%) и артропатия плечевого и лучезапястного суставов – у 3 пациентов (10%).

Постинсультная артропатия в 53,3% случаев развивалась у пациентов с левосторонним гемипарезом и в 46,7% случаев – с правосторонним гемипарезом. Артропатии в основном возникали у больных с грубыми и выраженным парезами. Плегия в руке наблюдалась у 15 человек (50%), парез в руке 1 балл – у 7 человек (23,3%), 2 балла – у 5 человек (16,7%) и 3 балла – у 3 человек (10%). Чувствительные нарушения в паретичных конечностях наблюдались у 14 человек (46,7%). Тонус в паретичной руке оценивался по шкале Эшфорта. У 3 пациентов тонус соответствовал 3 баллам (10%), у 13 пациентов – 2 баллам (43,3%), у 12 пациентов – 1 баллу (40%), тонус был не изменен у 2 пациентов (6,7%).

Вследствие болевого синдрома имелось существенное ограничение объема движений в плечевом суставе. Пассивное сгибание до проведения реабилитационных мероприятий в среднем составило 115° (минимальное – 80° , максимально – 130° , норма – 180°); пассивное отведение составило в среднем 90° (минимальное – 50° , максимальное – 105° , норма – 180°). На момент окончания реабилитационного курса у пациентов отмечалось значимое увеличение угла сгибания и угла отведения в плечевом суставе (рис. 1, 2).

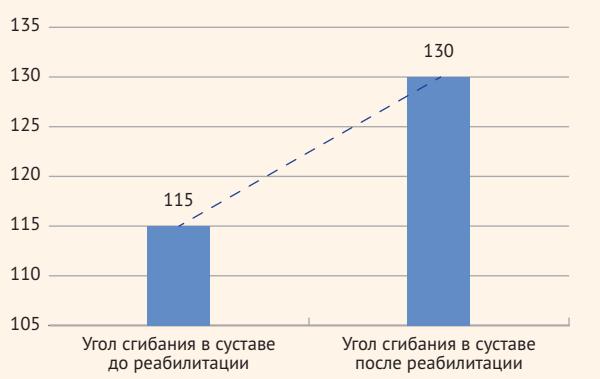
Пациенты, которые имели более высокий тонус в руке как до проведения реабилитационных мероприятий, так и после курса реабилитации, имели меньший угол сгибания ($r = -0,53$ и $r = -0,49$ соответственно) и меньший угол отведения ($r = -0,65$ и $r = -0,67$ соответственно). Также отмечено, что с увеличением угла сгибания и угла отведения после реабилитационного курса наблюдалось увеличение силы в руке проксимально ($r = 0,41$ и $r = 0,45$ соответственно) и дистально ($r = 0,54$ и $r = 0,6$ соответственно). Пациенты, у которых была артропатия плечевого, локтевого и лучевого суставов, имели меньший угол сгибания до ($r = -0,4$) и после ($r = -0,42$) курса реабилитации по сравнению с пациентами с артропатиями одного или двух суставов.

После проведения курса реабилитации пациенты, получавшие ЛФК и ботулинотерапию, достоверно отличались от пациентов без ботулинотерапии большим приростом угла сгибания ($p < 0,01$). Средний балл по ВАШ после курса реабилитации составил 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПИБП представляет собой функциональное нарушение верхней конечности с точки зрения двигательной функции и ловкости рук с последующим затруднением в повседневной жизни [21]. Снижение двигательной функции руки во время инсульта или в течение периода

● **Рисунок 1.** Динамика угла сгибания в плечевом суставе до и после реабилитационного курса
 ● **Figure 1.** Changes in flexion angle in the shoulder joint before and after the rehabilitation course

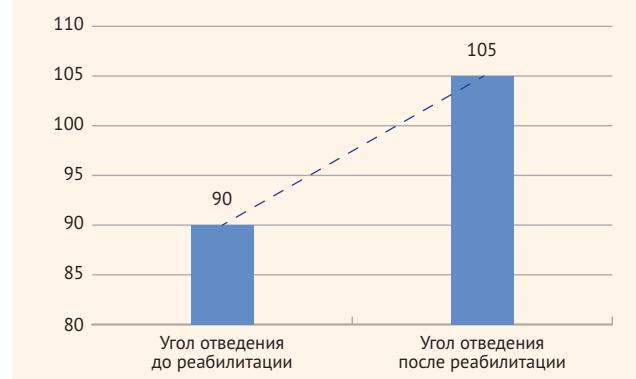


реабилитации было признано одним из факторов риска развития ПИБП [22, 23]. Снижение подвижности плеча на пораженной стороне у лиц с ПИБП наблюдается в первые недели после инсульта [24] и постепенно ухудшается через месяц [24–26]. Кроме того, ПИБП часто встречается и, как правило, протекает более тяжело у людей с левосторонней гемиплегией [27, 28]. Другие факторы, вероятно, вызывающие ПИБП, могут включать также те, которые связаны с неврологической проблемой, такие как нарушение чувствительности, гемипространственное пренебрежение, спастичность [29, 30]. По нашим данным, постинсультная артропатия развивалась в 53,3% случаев у пациентов с левосторонним гемипарезом, у больных с грубыми и выраженным парезами (90%), у пациентов со спастичностью (93,3%) и с чувствительными нарушениями (46,7%). Выявленная взаимосвязь между более высоким тонусом в руке как до, так и после проведения курса реабилитации среди наших пациентов ассоциировалась с меньшим углом сгибания и отведения в плечевом суставе, что подтверждает роль спастичности в развитии ПИБП. В другом исследовании сообщалось о наличие СД 2-го типа в качестве фактора риска ПИБП [31]. Среди наших пациентов СД 2-го типа был в 26,7% случаях. На момент поступления в реабилитационное отделение у пациентов отмечалась умеренная выраженность боли (6 баллов), что показано и другими исследователями [32].

По данным литературы, среди суставов верхних конечностей наиболее часто поражается плечевой сустав (в 58% случаев), реже – локтевой и лучезапястный суставы [33, 34]. Высокая частота вовлеченности в патологический процесс плечевого сустава связана как с особенностями анатомии и биомеханики, так и функциональными требованиями, предъявляемыми к нему в повседневной жизни [35]. У всех наших пациентов наблюдалась артропатия плечевого сустава, при этом в 60% случаях она была изолированной, а в 40% сочеталась с вовлечением другого сустава паретичной руки.

Реабилитация может играть ключевую роль в клиническом лечении ПИБП с помощью различных методов, включая физиотерапию, тейпирование, внутримышечные инъекции ботулотоксина типа А и другие методы [36].

● **Рисунок 2.** Динамика угла отведения в плечевом суставе до и после реабилитационного курса
 ● **Figure 2.** Changes in abduction angle in the shoulder joint before and after the rehabilitation course



Подход тейпирования заключается в наложении тонкой эластичной хлопчатобумажной ленты на кожу, что приводит к снижению механической фиксации [37]. L. Yang et al. продемонстрировали, что 4-недельное лечение тейпированием значительно снизило интенсивность боли в данной группе по сравнению с традиционной реабилитацией без тейпирования [38]. Инъекции ботулотоксина типа А были признаны безопасным и эффективным методом для уменьшения боли и спастичности у выживших после инсульта [39, 40]. J. Wissel et al. показали, что после одного сеанса внутримышечной инъекции ботулотоксина типа А среднее снижение боли по сравнению с исходным уровнем было более выражено в группе при применении ботулотоксина типа А, чем в группе пациентов, получающих плацебо в сочетании с обычной реабилитацией [41]. Среди наших пациентов группа, которая получала ЛФК в сочетании с применением ботулотоксина типа А, на момент выписки достоверно отличалась от группы без ботулинотерапии большим приростом угла сгибания, что было связано, вероятно, с наличием спастичности у всех пациентов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наше пилотное исследование подтвердило развитие ПИБП уже в первые месяцы от момента развития инсульта, что трактует необходимость реабилитационных методов с учетом этого осложнения после инсульта. На сегодняшний день в литературе нет четких указаний на эффективность реабилитационных подходов к лечению этого инвалидизирующего состояния, а сложность выбора терапии тесно связана с различными патогенетическими механизмами ПИБП. ПИБП является крайне инвалидизирующим состоянием, влияющим на качество жизни, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы с большим вниманием изучить роль, которую играют различные методы реабилитации в уменьшении боли у выживших после инсульта.

Поступила / Received 07.05.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2025
 Принята в печать / Accepted 05.06.2025



Список литературы / References

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>.
- Dutta A, Singh S, Saha S, Rath P, Sehrawat N, Kumar Singh N. Efficacy of individualized homeopathic medicines in treatment of post-stroke hemiparesis: A randomized trial. *Explore*. 2023;19(2):243–250. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.08.017>.
- Shepherd RB, Carr JH. The shoulder following stroke: preserving musculoskeletal integrity for function. *Top Stroke Rehabil*. 1998;4(4):35–53. <https://doi.org/10.1310/U7QR-A17D-16XR-5GBT>.
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98–e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>.
- Пизова НВ, Пизов НА, Мареев МС. Боль после инсульта и реабилитация (клиническое наблюдение). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):672–679. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-10>.
Pizova NV, Pizov NA, Mareev MS. Post-stroke pain and rehabilitation (case report). *RMJ. Medical Review*. 2023;7(10):672–679. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-10>.
- Janus-Laszuk B, Mirowska-Guzel D, Sarzynska-Dlugosz I, Czlonkowska A. Effect of medical complications on the after-stroke rehabilitation outcome. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):223–232. <https://doi.org/10.3233/NRE-161407>.
- Wanklyn P, Forster A, Young J. Hemiplegic shoulder pain (HSP): natural history and investigation of associated features. *Disabil Rehabil*. 1996;18(10):497–501. <https://doi.org/10.3109/09638289609166035>.
- Anwer S, Alghadir A. Incidence, prevalence, and risk factors of hemiplegic shoulder pain: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):4962. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144962>.
- Cotellessa F, Campanella W, Puce L, May MC, Ponzano M, Picasso R et al. Clinical and Ultrasound Evaluation of Hemiplegic Shoulder Pain in Stroke Patients: A Longitudinal Observational Study Starting in the First Hours After Stroke. *Medicina*. 2025;61(3):484. <https://doi.org/10.3390/medicina61030484>.
- Paolucci S, Iosa M, Toni D, Barbanti P, Bovi P, Cavallini A et al. Prevalence and Time Course of Post-Stroke Pain: A Multicenter Prospective Hospital-Based Study. *Pain Med*. 2016;17(5):924–930. <https://doi.org/10.1093/pain/pnv019>.
- Kalichman L, Ratmansky M. Underlying pathology and associated factors of hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(9):768–780. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e318214e976>.
- Adey-Wakeling Z, Liu E, Crotty M, Leyden J, Kleining T, Anderson CS, Newbury J. Hemiplegic shoulder pain reduces quality of life after acute stroke: a prospective population-based study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(10):758–763. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000496>.
- Dyer S, Mordaunt DA, Adey-Wakeling Z. Interventions for post-stroke shoulder pain: an overview of systematic reviews. *Int J Gen Med*. 2020;13:1411–1426. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S200929>.
- Kumar P. Hemiplegic shoulder pain in people with stroke: present and the future. *Pain Manag*. 2019;9(2):107–110. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0075>.
- Fitterer JW, Picelli A, Winston P. A novel approach to new-onset hemiplegic shoulder pain with decreased range of motion using targeted diagnostic nerve blocks: the ViVa algorithm. *Front Neurol*. 2021;12:668370. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.668370>.
- Neto IS 4th, Guimaraes M, Ribeiro T, Gonçalves A, Natario I, Torres M. Retrospective Cohort Study on the Incidence and Management of Hemiplegic Shoulder Pain in Stroke Inpatients. *Cureus*. 2024;16(12):e76030. <https://doi.org/10.7759/cureus.76030>.
- Hadianfar H, Hadianfar MJ. Predictor factors of hemiplegic shoulder pain in a group of stroke patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2008;10(3):215–219.
- Yim J, Kim B. Effectiveness of Shoulder Taping in Treating Hemiplegic Shoulder Subluxation: A Randomized Controlled Study of 35 Patients. *Med Sci Monit*. 2024;30:e944222. <https://doi.org/10.12659/MSM.944222>.
- Payton H, Soundy A. The Experience of Post-Stroke Pain and The Impact on Quality of Life: An Integrative Review. *Behav Sci*. 2020;10(8):128. <https://doi.org/10.3390/bs10080128>.
- Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):411–437. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.010>.
- Marotta N, Demeco A, Moggio L, Ammendolia A. The adjunct of transcranial direct current stimulation to Robot-assisted therapy in upper limb post-stroke treatment. *J Med Eng Technol*. 2021;45(6):494–501. <https://doi.org/10.1080/03091902.2021.1922527>.
- Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after stroke: A prospective population-based study. *Stroke*. 2007;38(2):343–348. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254598.16739.4e>.
- McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(3):466–469. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00484-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00484-2).
- Hanger HC, Whitewood P, Brown G, Ball MC, Harper J, Cox R, Sainsbury R. A randomized controlled trial of strapping to prevent post-stroke shoulder pain. *Clin Rehabil*. 2000;14(4):370–380. <https://doi.org/10.1191/0269215500cr339oa>.
- Gustafsson L, McKenna K. A programme of static positional stretches does not reduce hemiplegic shoulder pain or maintain shoulder range of motion A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2006;20(4):277–286. <https://doi.org/10.1191/0269215506cr944oa>.
- Andrews AW, Bohannon RW. Decreased shoulder range of motion on paretic side after stroke. *Phys Ther*. 1989;69(9):768–772. <https://doi.org/10.1093/ptj/69.9.768>.
- Ratnababapathy Y, Broad J, Baskett J, Pledger M, Marshall J, Bonita R. Shoulder pain in people with a stroke: A population-based study. *Clin Rehabil*. 2003;17(3):304–311. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr612oa>.
- Ikai T, Tei K, Yoshida K, Miyano S, Yonemoto K. Evaluation and treatment of shoulder subluxation in hemiplegia: Relationship between subluxation and pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998;77(5):421–426. <https://doi.org/10.1097/00002060-199809000-00012>.
- Vuagnat H, Chantraine A. Shoulder pain in hemiplegia revisited: Contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med*. 2003;35(2):49–54. <https://doi.org/10.1080/16501970306111>.
- Meskers CG, Koppe PA, Konijnenbelt MH, Veeger DH, Janssen TW. Kinematic alterations in the ipsilateral shoulder of patients with hemiplegia due to stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(2):97–105. <https://doi.org/10.1097/01.PHM.0000150792.26793.E9>.
- Roosink M, Renzenbrink GJ, Buitenhuis JR, Van Dongen RT, Geurts AC, Uzerman MJ. Persistent shoulder pain in the first 6 months after stroke: Results of a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(7):1139–1145. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.02.016>.
- Khatooni M, Dehghankar L, Samiee Siboni F, Bahrami M, Shafaei M, Panahi R, Amerzadeh M. Association of post-stroke hemiplegic shoulder pain with sleep quality, mood, and quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2025;23(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12955-025-02367-x>.
- Широков ВА, Балуева ТВ, Гусев ВВ. Эффективность локальной инъекционной терапии в триггерные зоны лорноксикамом в лечении постинсультной периартропатии. *Manage Pain*. 2014;(4):46–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/trjllr>.
Shirokov VA, Baluyeva TV, Gusev VV. The effectiveness of local injection therapy into trigger zones with lornoxicam in the treatment of post-stroke periarthropathy. *Manage Pain*. 2014;(4):46–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/trjllr>.
- Murie-Fernandez M, Carmona Iragui M, Gnanakumar V, Meyer M, Foley N, Teasell R. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: Causes and management. *Neurologia*. 2012;27(4):234–244. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.02.010>.
- Широков ВА. *Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение*. Екатеринбург: МЕДпресс-информ; 2012. 240 с.
- de Sire A, Moggio L, Demeco A, Fortunato F, Spanò R, Aiello V et al. Efficacy of rehabilitative techniques in reducing hemiplegic shoulder pain in stroke: Systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2022;65(5):101602. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101602>.
- Huang YC, Chen PC, Tso HH, Yang YC, Ho TL, Leong CP. Effects of kinesio taping on hemiplegic hand in patients with upper limb post-stroke spasticity: a randomized controlled pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(5):551–557. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05684-3>.
- Yang L, Yang J, He C. The effect of kinesiology taping on the hemiplegic shoulder pain: a randomized controlled trial. *J Healthc Eng*. 2018;2018:8346432. <https://doi.org/10.1155/2018/8346432>.
- Xie HM, Guo TT, Sun X, Ge HX, Chen XD, Zhao KJ, Zhang LN. Effectiveness of Botulinum Toxin A in Treatment of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(9):1775–1787. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.12.010>.
- Picelli A, Baricich A, Cisari C, Paolucci S, Smania N, Sandrini G. The Italian real-life post-stroke spasticity survey: unmet needs in the management of spasticity with botulinum toxin type A. *Funct Neurol*. 2017;32(2):89–96. <https://doi.org/10.11138/fneur/2017.32.2.089>.
- Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C et al. Onabotulinumtoxin A improves pain in patients with post-stroke spasticity: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.01.007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Концепция и дизайн исследования – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Написание текста – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Сбор и обработка материала – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Обзор литературы – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Анализ материала – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Статистическая обработка – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Редактирование – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.В. Пизова, О.С. Лебедева, Н.А. Пизов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Study concept and design – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Text development – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Collection and processing of material – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Literature review – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Material analysis – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Statistical processing – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Editing – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**
 Approval of the final version of the article – **Nataliia V. Pizova, Olga S. Lebedeva, Nikolai A. Pizov**

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru
Лебедева Ольга Сергеевна, ординатор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; olialebedeva@mail.ru
Пизов Николай Александрович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы, Клиническая больница № 2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39; nikolai@pizov.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru
Olga S. Lebedeva, Resident of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; olialebedeva@mail.ru
Nikolai A. Pizov, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia; nikolai@pizov.ru

Место неврастении в структуре психических расстройств в XXI веке: серия клинических наблюдений и обзор литературы

Д.С. Петелин[✉], petelinhome1@yandex.ru, Е.А. Борисенко, Ю.В. Долгополова, С.А. Семин, О.Ю. Сорокина, А.В. Струкова, Е.И. Воронова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В данной статье представлен анализ исторической трансформации неврастении – от популярной в XIX в. «американской болезни» до исключения из современных классификаций (DSM, МКБ-11). Невролог Дж. Берд связывал неврастению с «истощением сил» вследствие перехода от традиционного сельского уклада к стремительной городской жизни. Он первым описал широкий спектр как психических, так и соматизированных симптомов. В дальнейшем концепция была переосмыслена в европейской психиатрии через призму внутристичностных конфликтов, а в российской школе И.П. Павлова неврастения рассматривалась как астенический невроз, представленный двумя основными клиническими формами: гипостенический (с преобладанием слабости и вялости) и гиперестетический (с раздражительностью и повышенной возбудимостью). В МКБ-10 неврастения сохраняется как диагноз, характеризующийся стойкой утомляемостью как от физических, так и от эмоциональных нагрузок, вегетативными нарушениями и эмоциональной лабильностью, однако в последние десятилетия ее диагностические границы существенно сузились. Это связано с развитием диагностики и концептуализации депрессий, тревожных и соматоформных расстройств, а также с появлением концепции синдрома хронической усталости, особенно актуальной в постковидный период. В рамках представленного исследования авторы анализируют современный научный дискурс, рассматривающий вопрос о клинической обоснованности и диагностической ценности сохранения неврастении в качестве самостоятельной нозологической единицы в современных классификациях психических расстройств. Также в данной публикации представлено три клинических случая, на примере которых можно будет проследить основные аспекты клинической картины, дифференциальной диагностики и подходов к терапии неврастении и смежных расстройств.

Ключевые слова: неврастения, утомляемость, астения, тревога, депрессия, невроз, тофизопам

Для цитирования: Петелин ДС, Борисенко ЕА, Долгополова ЮВ, Семин СА, Сорокина ОЮ, Струкова АВ, Воронова ЕИ. Место неврастении в структуре психических расстройств в XXI веке: серия клинических наблюдений и обзор литературы. Медицинский совет. 2025;19(12):45–52. <https://doi.org/10.21518/ms2025-310>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of neurasthenia in the structure of mental disorders in the 21st century: a series of clinical cases and a literature review

Dmitry S. Petelin[✉], petelinhome1@yandex.ru, Egor A. Borisenko, Yulia V. Dolgopolova, Sergey A. Semin, Olga Yu. Sorokina, Alina V. Strukova, Evgeniya I. Voronova

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

Abstract

This article presents an analysis of the historical transformation of neurasthenia – from the popular “American disease” in the 19th century to exclusion from modern classifications (DSM, ICD-11). The neurologist J. Bird associated neurasthenia with “exhaustion” due to the transition from a traditional rural lifestyle to a fast-paced urban life. He was the first to describe a wide range of both mental and somatized symptoms. Later, the concept was reinterpreted in European psychiatry through the prism of intrapersonal conflicts, and in the Russian school of I.P. Pavlov’s neurasthenia was considered as an asthenic neurosis, represented by two main clinical forms: hyposthenic (with a predominance of weakness and lethargy) and hyperesthetic (with irritability and increased excitability). In ICD-10, neurasthenia remains as a diagnosis characterized by persistent fatigue from both physical and emotional stress, vegetative disorders and emotional lability, but in recent decades its diagnostic boundaries have significantly narrowed. This is due to the development of diagnostics and conceptualization of depression, anxiety and somatoform disorders, as well as the emergence of the concept of chronic fatigue syndrome, which is especially relevant in the post-covid period. In the framework of the presented study, the authors analyze the modern scientific discourse that examines the question of the clinical validity and diagnostic value of maintaining neurasthenia as an independent nosological unit in modern classifications of mental disorders. This publication also presents three clinical cases, using the example of which it will be possible to trace the main aspects of the clinical picture, differential diagnosis and approaches to the treatment of neurasthenia and related disorders.

Keywords: neurasthenia, fatigue, asthenia, anxiety, depression, neurosis, tophizopam

For citation: Petelin DS, Borisenco EA, Dolgopolova YuV, Semin SA, Sorokina OYu, Strukova AV, Voronova EI. The place of neurasthenia in the structure of mental disorders in the 21st century: A series of clinical cases and a literature review. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-310>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неврастения относится к числу психических расстройств с исключительно длительной историей изучения, многие аспекты которой представляются в существенной степени парадоксальными. Данное состояние, выделенное в середине 19-го века, сначала диагностировалось в достаточно широких рамках, а затем стало подвергаться все большему сужению, вплоть до исключения из актуальных диагностических систем и классификаций. Тем не менее оправданность использования этого термина в XXI в. и его клиническая ценность являются предметом для дискуссий. В рамках настоящей публикации будет представлено описание нескольких клинических случаев, на модели которых можно рассмотреть различные аспекты диагноза, дифференциального диагноза и подходов к терапии неврастении и сходных состояний.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Хорошо известно, что впервые термин «неврастения» был широко использован в научной литературе в работах американского невролога Дж. Берда, который использовал его для обозначения широкого спектра патологических состояний, которые возникают у пациентов в урбанистических условиях жизни [1, с. 69–81]. В работах данного автора было каталогизировано большое количество симптомов как чисто психиатрического круга (инсомния, давленность, бессилие), так психосоматического/соматизированного (боли неустановленного генеза, нарушения менструального цикла, нарушения кожной и глубокой чувствительности и др.). Автор проассоциировал наблюдаемый им спектр клинических симптомов с условиями жизни в современной на тот момент городской среде, выраженно контрастирующей с привычной для человечества на том этапе размеренной и стабильной жизнью в деревне. Данное наблюдение позволило Дж. Берду назвать неврастению «американской болезнью», что в полной мере соотносилось с максимально широкой урбанизацией американского общества. В качестве непосредственного фактора развития неврастении на том этапе клинической медицины указывались неидентифицированные биохимические сдвиги, приводящие к «истощению сил».

Несмотря на тезис о том, что неврастения является «американской болезнью», публикации Дж. Берда и соавт. нашли живой отклик по ту сторону Атлантического океана и привели к появлению оживленной дискуссии и серии публикаций. При этом определение неврастении претерпело постепенное изменение и стало лучше соответствовать принятому в то время в европейской психиатрии понятию невроза в целом – в противовес биохимическому

дисбалансу вследствие проживания в нефизиологичных условиях европейские психиатры делали акцент на внутриличностных конфликтах в условиях обилия информации и ускорения жизни [2]. Ряд авторов указывали неврастению в качестве второго по частоте и значимости невроза после истерического [3].

При этом концепция неврастении нашла крайне широкое отражение в отечественной психиатрической школе.

В России концепция неврастении как астенического невроза нашла широкий отклик в работах И.П. Павлова, а также его учеников, в первую очередь А.Г. Иванова-Смоленского, которые рассматривали данное заболевание в ключе дисбаланса между активацией и торможением в центральной нервной системе [4]. Большим приоритетом А.Г. Иванова-Смоленского является выделение двух основных клинических вариантов неврастении, а также астенического синдрома в целом – гипостенического и гиперестетического. Для первого типа характерно преобладание утомляемости, истощаемости, сонливости и бессилия, в то время как второй характеризуется сочетанием утомляемости с раздражительностью, гиперестезией к свету, звуку, психоэмоциональным стимулам, нарушениями сна с частыми ночных пробуждениями и другими подобными симптомами. В школе Павлова такое разделение астении связывалось с тем, что при гиперестетическом варианте отмечается дисфункция в первую очередь тормозных систем головного мозга, а то время как гипостенический вариант является более тотальным, со срывом как торможения, так и возбуждения. Необходимо отметить, что клинические аспекты представленного выше деления оказались существенно более универсальными, чем казалось первоначально, и прекрасно воспроизводятся при обследовании пациентов с астеническими состояниями самого разного генеза (в связи с соматическим заболеванием, депрессией или манифестирующими в рамках расстройств личности) [5–8].

Вплоть до недавнего времени неврастения в большинстве руководств и учебников, в т. ч. вузовских, упоминается наряду с истерическим и навязчивым неврозом в качестве ведущих психогенных расстройств [9–11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НЕВРАСТЕНИИ

В МКБ-10 неврастению определяют как расстройство, дляющееся более 3 мес. и характеризующееся двумя основными признаками, которые могут присутствовать одновременно либо определяться в двух вариантах: стабильное ощущение усталости после небольшой умственной нагрузки и ощущение усталости и физической слабости после легких физических нагрузок. Несколько дополнительных

признаков отражают нарушение вегетативной регуляции, свойственной неврастении: разнообразная мышечная боль, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна. Кроме того, в критерии входят два признака, характеризующие наиболее типичные для неврастении эмоциональные нарушения: внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться и раздражительность.

Утомляемость является валидным диагностическим признаком неврастении лишь в том случае, если она не проходит после достаточного времени, необходимого для отдыха. Таким образом, осуществляется ограничение неврастении от имеющей предохранительную роль физиологической утомляемости.

Как и в случае с практически всеми расстройствами в психиатрической практике, установление диагноза неврастении возможно лишь в том случае, если обнаруживаемые симптомы не могут быть лучшим образом объяснены за счет другого расстройства. Именно вследствие этого в последние десятилетия происходит существенное сужение границ диагностики данного состояния.

В формализованном виде критерии диагностики неврастении могут быть представлены следующим образом:

А. Чаще других встречаются два типа жалоб: 1) на повышенную умственную утомляемость, проявляющуюся снижением социальной активности; 2) на повышенную физическую утомляемость, неспособность выдержать даже небольшое физическое напряжение.

Б. Расстройство должно сопровождаться по меньшей мере двумя из следующих симптомов: мышечные боли, головокружения, головная боль, нарушения сна, невозможность расслабиться, раздражительность, ангедония, диспепсия.

В. Вторичные и невыраженные подавленность и тревожность.

СУЖЕНИЕ ГРАНИЦ НЕВРАСТЕНИИ И КРИТИКА ВАЛИДНОСТИ ДАННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОНСТРУКТА

С учетом описанных выше работ в области клинических и патогенетических основ развития неврастении остается неочевидной причина прогрессирующего снижения диагностируемой неврастении и ее исключение из ряда систематик. Так, из американской классификации DSM неврастения была исключена еще в 1980 г., что создает парадоксальную ситуацию сохранения «американской болезни» в классификациях за пределами США. В МКБ-10 диагноз «неврастения» был сохранен, однако исключен из МКБ-11, принятой сейчас на территории большинства европейских стран.

Данная ситуация непосредственно связана с прогрессом в области как клинической психиатрии, так и смежных областей медицины, способствующих существенно лучшей диагностике целого ряда состояний, проявляющихся, наряду с прочим, стойкой утомляемостью.

Так, с одной стороны, у значительной части пациентов с жалобами на утомляемость при детальном клиническом обследовании в сочетании с использованием

валидизированных клинических шкал выявляется широкий спектр психических расстройств, таких как депрессии [12, 13], тревожные расстройства [14, 15], расстройства соматизированного и ипохондрического спектра [16–18], а также посттравматическое стрессовое расстройство [19, 20]. Перекрест между симптомами утомляемости, депрессии, тревоги, соматизации и посттравматического стресса приводит к приоритетности диагностики именно описанных выше состояний, что связано с гораздо лучшей их концептуализацией и более проработанными подходами к диагностике и терапии. Фактическая клиническая ситуация оказалась такова, что даже в МКБ-10 неврастения в существенной степени является диагнозом исключения, что приводит к установлению данного диагноза достаточно редко [21].

С другой стороны, существенное ограничение границ неврастении произошло за счет формирования концепции синдрома хронической усталости (СХУ)/миалгического энцефаломиелита [22]. Так, выполненные на новом методологическом уровне исследования показали, что в формирование многих затяжных астенических состояний с телесными симптомами свой вклад осуществляет дисфункция иммунной системы, в т. ч. обусловленная длительными последствиями перенесенной вирусной инфекции. Данный тезис нашел полноценное подтверждение после начала пандемии COVID-19, когда было доказано, что более половины пациентов с затяжными последствиями данного инфекционного заболевания соответствуют формальным критериям СХУ¹ [23].

В связи с озвученными соображениями и современными подходами возникает вопрос, в какой мере вообще неврастения заслуживает существования в качестве отдельного диагноза или она может быть в полной мере разделена между другими распространенными психическими расстройствами и инфекционной/автоиммунной патологией. Вероятно, решение этого вопроса заслуживает отдельного исследования, выполненного на современном методологическом уровне. Однако уже в рамках настоящей публикации возможно привести несколько клинических наблюдений, призванных показать различную нозологическую принадлежность состояний, манифестирующих патологической утомляемостью.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент 43 лет, предприниматель. Наследственность отягощена психопатологически – мать в течение многих лет страдала от повторяющихся эпизодов сниженного настроения, получала по этому поводу терапию антидепрессантами амбулаторно.

Пациент родился от нормально протекавшей беременности, рос и развивался по возрасту, по характеру формировался активным, общительным, подвижным, любил физкультуру, спорт (кандидат в мастера спорта по легкой атлетике). Среди сверстников был на первых ролях, стремился руководить окружающими, был источником различных затей, являлся старостой класса.

¹ Более подробное обсуждение диагностических границ и патогенеза СХУ выходит за рамки настоящей публикации.

После окончания школы получил среднее специальное образование, по специальности не работал, рано начал заниматься предпринимательством, был в этом успешен. В возрасте 25 лет женился, от брака двое детей.

На протяжении жизни отличался крепким здоровьем, выносливостью, стеничностью, болел крайне редко. Минимальным в отношении своего здоровья не был.

Впервые психическое неблагополучие в возрасте 42 лет, когда перенес коронавирусную инфекцию. Болел тяжело, в связи с вирусной пневмонией был вынужден лечиться стационарно, на этапе реконвалесценции отмечал выраженную утомляемость, чувство бессилия, с трудом занимался бытовыми делами. После разрешения коронавирусной инфекции не отметил сколько-либо заметного улучшения состояния, астения персистировала, к ней также присоединились тяющие мышечные боли и боли в области крупных суставов, ухудшился ночной сон, стал несколько раз просыпаться от шума, что ранее было несвойственно.

Обследовался у ревматолога, невролога, признаков сохранения воспалительного процесса убедительно выявлено не было (нормальное значение С-реактивного белка, СОЭ, отсутствие лейкоцитоза и т. д.). В связи с подозрением на психическую патологию направлен на консультацию к психотерапевту в психотерапевтическое отделение УКБ №3 Сеченовского Университета.

Психический статус: выглядит на свой возраст, аккуратно одет, охотно поддерживает беседу, формальных расстройств мышления не выявляется. Высказывает жалобы на чувство бессилия, распространяющееся как на физическую, так и на когнитивную сферу: чувствует себя ослабевшим, утомляемым, беспокоит туман в голове, трудности сосредоточения внимания, тяжело удерживает в голове большое количество информации. Также беспокоят стойкие и выраженные боли (до 5–6 баллов по ВАШ) в мышцах ног и туловища, крупных суставах. При прицельном расспросе также уточняет, что в течение последнего полугода беспокоит стойко сниженное настроение, безрадостность, окружающий мир кажется серым. Утратил интерес к работе и общению с близкими, механистически выполняет минимальный объем обязанностей. Винит себя в том, что в связи со своим состоянием не может должное время уделять работе, перестал интересоваться семьей. В беседе с врачом указывает на то, что считает сниженное настроение закономерным следствием бессилия и болевых ощущений в мышцах и суставах. Сон нарушен по типу частыхочных пробуждений, в т. ч. вызванных шумом проезжающих машин, вставшим в туалет родственником и т. д. После пробуждения до 20–30 мин не может уснуть. Аппетит не изменен, в весе не терял. Суицидальные мысли отрицает.

Диагноз: в данном клиническом наблюдении очевидным является диагноз депрессивного эпизода средней степени (F32.11). Несмотря на то что ведущими жалобами при обращении пациента являются утомляемость и хронифицировавшая болевая симптоматика, в психическом статусе обращает на себя внимание наличие облигатных проявлений аффективного расстройства – стойко сниженного настроения, безрадостности (ангедонии), идеаторного компонента депрессии (идеи вины перед близкими). Кроме

того, когнитивные нарушения, на которые жалуется пациент, нельзя в полной мере отнести на счет астении, они также могут быть связаны и с депрессией. Дополнительным аргументом в сторону аффективной патологии можно считать отягощенную наследственность (депрессия у матери).

Терапия: с пациентом проведена разъяснительная работа, указано на необходимость лечения депрессивного состояния. В связи с доминированием в статусе таких жалоб, как утомляемость, когнитивные нарушения и хроническая болевая симптоматика, вместо препаратов первой линии (СИОЗС) сразу начато лечение при помощи ИОЗСН венлафаксина (Велаксин[®]) в капсулах с постепенной титрацией от 75 мг до 150 мг суточно, для коррекции сна симптоматически назначено небольшое количество Кветиапина (25–50 мг).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка 27 лет, менеджер среднего звена. Наследственность манифестирующими психическими расстройствами не отягощена, однако мать и бабка по материнской линии по характеру на протяжении всей жизни были крайне тревожными, склонными к перепроверкам, пристальному вниманию к своему здоровью.

Пациентка родилась в срок от нормально протекавшей беременности. Росла болезненной, часто страдала от простудных заболеваний, после которых отмечала персистирование астенической симптоматики в течение 1–2 нед. По характеру формировалась тревожной, вплоть до средней школы беспокоили ночные страхи, спала с ночником, отмечалась страх грозы, собак, медицинских процедур. ДДУ не посещала в связи с трудностями адаптации.

Школу и вуз закончила на отлично, в учебе была склонна к перфекционизму, с трудом могла принять возможность даже минимальной ошибки. С людьми при этом сходилась с трудом, было тяжело самой начать общение, отличалась стеснительностью, в то же время тяжело переживала отсутствие близких друзей, отношений. Работала менеджером, с работой справлялась, однако выраженно беспокоилась из-за любых возможных проблем на работе.

Психическое неблагополучие с 24 лет, без явного времени дебюта, постепенно начала отмечать все большую и большую выраженную тревогу, которая беспокоила практически ежедневно и касалась широкого круга повседневных дел. По мере усиления тревоги также стала отмечать нарастание утомляемости, появление нарушений ночного сна по типу частых пробуждений ночью, преждевременных окончательных пробуждений утром перед понедельниками или важными днями на работе. Стали беспокоить головные боли давящего характера, а также боли в пояснице и шее. Обращалась по месту жительства в поликлинику, был установлен диагноз остеохондроза, назначалась физиотерапия без существенного результата.

Постепенно отметила формирование негативного влияния симптоматики на качество жизни, из-за тревоги не могла расслабиться даже в домашних условиях, стала более рассеянной на работе. Обратилась за консультацией к психотерапевту.

Психический статус: выглядит на свой возраст, встревожена, речь в несколько ускоренном темпе. Жалуется на чувство внутреннего напряжения, тревогу, беспокойство, что на работе или с родителями может произойти неприятность, в течение дня многократно прокручивает в голове мысли тревожного характера о бытовых событиях и общемировой обстановке. Описанные жалобы беспокоят фактически ежедневно, однако более выражены на работе или перед какими-либо значимыми событиями. Вместе с тем жалуется на утомляемость, из-за невозможности расслабиться чувствует себя вымотанной, буквально уставшей от опасений самого разного рода. Беспокоит также усиливающиеся на фоне тревоги давящие боли в области головы и шеи. Сон нарушен по типу частых пробуждений фактически каждую ночь и ранних окончательных пробуждений за час-полтора до будильника перед важными событиями. Настроение при этом ближе к ровному, надеется на улучшение состояния и редукцию тревоги. Аппетит достаточный, суициdalные мысли отрицает.

Диагноз: в данном клиническом наблюдении психический статус в наибольшей степени соответствует генерализованному тревожному расстройству с такими симптомами, как стойкое выраженное чувство тревоги, внутреннего напряжения, соматизированные проявления тревоги. Утомляемость не является доминирующей в клинической картине и, вероятно, носит вторичный характер по отношению к анксиозной симптоматике и хроническим нарушениям сна. Дополнительным свидетельством отношения к спектру тревожных расстройств являются преморбидные особенности личности пациентки, а также ее родственница по восходящим линиям.

Терапия: пациентке был рекомендован прием препарата первой линии терапии ГТР – антидепрессантов из класса СИОЗС. Тем не менее пациентка испытала большие опасения по поводу приема антидепрессантов и уточнила возможность приема каких-либо лекарственных альтернатив. В связи с этим пациентке был рекомендован серотонинергический анксиолитик буспирон с доказанным действием при ГТР в дозе 30 мг суточно. Препарат переносился хорошо, за 3 мес. достигнута редукция тревожной симптоматики более чем на 50%. В дальнейшем было рекомендовано продолжение приема препарата и присоединение короткого курса когнитивно-поведенческой терапии для комбинированного улучшения психического состояния.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент 29 лет, специалист в области ИТ. Наследственность психопатологически не отягощена. Родился от нормально протекавшей беременности, развитие по возрасту. По характеру формировался эмоционально сдержаным, скрытым, с трудом устанавливал контакты со сверстниками и взрослыми. Часто болел, в рамках любых заболеваний отмечалась отчетливая астеническая симптоматика, головные боли по типу обруча.

Будучи замкнутым и стеснительным, на протяжении жизни с трудом заводил друзей и близкие контакты, после окончания школы не пошел никуда доучиваться, вместо этого самостоятельно выучился на специалиста

в области ИТ и нашел себе удаленную работу. Колебаний настроения в течение жизни не отмечал.

Два года назад женился, испытывал впервые в жизни выраженную влюбленность, быстро сделал предложение супруге, в отношениях с ней был на вторых ролях, во всем подчинялся, полностью обеспечивал семью.

Психическое неблагополучие в течение последнего года, когда от брака родился ребенок. Пациент был вынужден взять ипотеку на невыгодных условиях для улучшения жилищных условий семьи, помимо этого, не получил ожидаемого повышения на работе. В сложившейся ситуации оказался вынужден брать подработки в выходные дни (выполнение сторонних проектов по фрилансу), т. к. существующая зарплата не обеспечивала покрытие возросших финансовых потребностей семьи. Примерно через месяц работы в ускоренном режиме и без выходных появилась утомляемость, испытывал чувство внутреннего напряжения, усилились и стали регулярными головные боли, которые раньше беспокоили только при соматическом неблагополучии. В связи с симптоматикой обратился на консультацию к психотерапевту

Психический статус: выглядит несколько младше своих лет, одет непрятязательно. Зрительный контакт не поддерживает. Жалуется на выраженное чувство утомления, бессилия, реализующееся в большей степени в когнитивной сфере, нежели в соматической: при необходимости продолжать работу в прежнем высоком темпе отмечается быстрое истощение, нарастание утомляемости, выраженные головные боли сдавливающего характера. Хотя и не испытывает выраженной тревоги, но все же жалуется, что последние месяцы не может до конца расслабиться, даже в выходные дни, на фоне существенного снижения утомления. Сон нередко нарушен, аппетит не изменен, настроение ровное, признаков ангедонии не выявляется.

Диагноз: в данном клиническом наблюдении на первый план выходит преимущественно повышенная утомляемость, истощаемость, когнитивные нарушения, усиливающиеся при утомлении. Хотя в психическом статусе и отмечается элементы анксиозной симптоматики, они не достигают синдромальной завершенности и не определяют состояния пациента, гипотимия не выявляется. Наличие заметных когнитивных нарушений заставляет проводить диагноз с манифестацией расстройств шизофренического спектра, однако надо учитывать, что в преморбиде пациента указания на шизоидные черты, кроме того, пациент адаптирован, а симптоматика у него манифестирует на фоне объективно некомфортной и истощающей ситуации. В связи с этим, именно в данном наблюдении, можно поставить диагноз «неврастения» (F48.0).

Терапия: в связи с тем что от широкого использования диагноза «неврастения» стали отходить еще до расцвета доказательной медицины в психиатрии, доказательные данные о лечении данного состояния крайне ограничены. Существуют указания на необходимость применения психотерапии [24], ноотропных препаратов [25, 21], фитотерапии и иглорефлексотерапии [26], витаминотерапии [27].

С учетом манифестации неврастении у пациента на фоне субъективно труднопереносимой ситуации, приоритетным является использование психотерапевтических

вмешательств. Тем не менее наличие чувства внутреннего напряжения и невозможности расслабиться являются показанием для мягкой противотревожной терапии. В рамках комплексного подхода применялся метод биологической обратной связи, направленной на выработку навыков аутогенерации [28], в сочетании с симптоматическим курсом терапии небензодиазепиновым транквилизатором Тофизопам на протяжении 3 мес. в дозе 150 мг суточно. Спустя 3 мес. было достигнуто существенное улучшение, после чего тофизопам был отменен, и пациенту была рекомендована длительная психотерапия для предотвращения рецидивов неврастении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на длительную историю изучения, диагноз «неврастения» до сих пор остается в значительной степени дискутабельным как в отношении диагностических границ, так и в отношении правомочности выделения его

в качестве самостоятельного диагноза. Обилие соматических и психиатрических заболеваний, манифестирующих астенической симптоматикой, заставляет быть крайне осторожным в плане установления диагноза «неврастения» в связи с риском гиподиагностики более частых заболеваний, в первую очередь депрессий и тревожных расстройств. Тем не менее в клинической практике отмечаются пациенты, в полной мере соответствующие диагностическим критериям неврастении. Данная категория пациентов может быть успешно излечена при помощи интегративного подхода, объединяющего психотерапию, нелекарственные биологические методы терапии и психофармакотерапию. Среди психотропных препаратов перспективной опцией для назначения у пациентов с неврастенией остается тофизопам (Грандаксин).



Поступила / Received 30.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2025

Принята в печать / Accepted 23.07.2025

Список литературы / References

1. Costa e Silva JA, De Girolamo G. *Neurasthenia: history of a concept*. In: Sartorius N, Goldberg D, de Girolamo G, Costa e Silva JA, Lecrubier Y, Wittchen U. *Psychological Disorders in General Medical Setting*. Hogrefe & Huber; 1990.
2. Овсянников С.А. *История и эпистемология пограничной психиатрии*. М.: Альпари; 1995. 207 с.
3. Морозов ВМ. Малая психиатрия. Психогенез – неврозы (лекция). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;13(1):4–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nsjhqv>.
4. Morozov VM. Minor psychiatry. Psychogenes – neuroses (lecture). *Psichiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2011;13(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nsjhqv>.
5. Вельтищев ДЮ. Неврастения: история и современность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-338>.
6. Veltishchev DYU. *Neurasthenia: history and the present*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(4):9–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-338>.
7. Смулевич АБ, Волель БА. Современные аспекты психофармакотерапии расстройств личности. *Психиатрия*. 2004;(5):7–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pwhfob>. Smulevich AB, Volel BA. Modern aspects of psychopharmacotherapy of personality disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2004;(5):7–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pwhfob>.
8. Волель БА, Макух ЕА, Лебедева МВ, Попова ЕС, Шоломова ВА, Андросова ЛВ и др. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач*. 2016;27(7):74–76. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-23>.
9. Volel BA, Makukh EA, Lebedeva MV, Popova ES, Sholomova VA, Androsova LV et al. Clinical and laboratory markers of asthenic syndrome in patients with sarcoidosis. *Vrach*. 2016;27(7):74–76. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-23>.
10. Волель БА, Трошина ДВ. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):60–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>.
11. Volel BA, Troshina DV. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>.
12. Фомичева АВ, Андреев ДА, Волель БА. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности. *Психиатрия*. 2021;19(4):109–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>.
13. Fomicheva AV, Andreev DA, Volel BA. Mental Disorder in Chronic Heart Failure. *Psychiatry (Moscow)*. 2021;19(4):109–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>.
14. Карвасарский БД. *Неврозы*. М.: Медицина; 1995. 445 с.
15. Коркина МВ, Лакосина НД, Личко АЕ, Сергеев ИИ. *Психиатрия*. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 576 с.
16. Жариков НМ, Тольпин ЮГ. *Психиатрия*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 829 с.
17. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101–110. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-101-110>.
18. Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-101-110>.
19. Петелин ДС, Волель БА. Современные подходы к диагностике и терапии монополярной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):33–41. <https://doi.org/10.17116/jneuro202312310133>.
20. Petelin DS, Volel BA. Recent approaches to the diagnosis and therapy of monopolar depression. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(10):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro202312310133>.
21. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, Сигиневич ЮА, Ефимочкина СМ, Волель БА. Тревожные расстройства в общей медицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
22. Petelin DS, Sorokina OY, Troshina DV, Siginovich YA, Efimochkina SM, Volel BA. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(3):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
23. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Галиутдинова АН, Долгополова ЮВ, Волель БА. Тревожные расстройства в клинической практике (обзор литературы с клинической иллюстрацией). *Медицинский совет*. 2024;18(12):52–60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-297>.
24. Petelin DS, Sorokina OY, Galiautdinova AN, Dolgopolova YV, Volel BA. Anxiety Disorders in Clinical Practice (Clinical Observation and Literature Review). *Meditinskij Sovet*. 2024;18(12):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-297>.
25. Волель БА. Инволюционная истерия: аспекты клиники, психосоматические корреляции, терапия. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007;3(3):50–54. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-03-2007/involyutsionnaya_isteriya_aspekti_kliniki_psikhosomaticeskie_korrelyatsii_terapiya/.
26. Volel BA. Involitional hysteria: aspects of the clinic, psychosomatic correlations, therapy. *Mental Disorders in General Medicine*. 2007;3(3):50–54. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-03-2007/involyutsionnaya_isteriya_aspekti_kliniki_psikhosomaticeskie_korrelyatsii_terapiya/.
27. Волель БА. Небредовая ипохондрия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2009;2(49–62).
28. Volel BA. Non-delusional hypochondria (literature review). *Mental Disorders in General Medicine*. 2009;2(49–62). (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-02-2009/nebredevaya_ipokhondriya_obzor_literatury/.
29. Волель БА, Петелин ДС, Рожков ДО. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*.

- 2019;11(2S):17–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-17-24>. Volel BA, Petelin DS, Rozhkov DO. Chronic back pain and mental disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-17-24>.
19. Сукиасян СГ, Солдаткин ВА, Снедков ЕВ, Тадевосян МЯ, Косенко ВГ. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: эволюция понятия от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):144–151. <https://doi.org/10.17116/jneuro2019119061144>. Sukiasian SG, Soldatkin VA, Snedkov EV, Tadevosian Mla, Kosenko VG. Combat-related posttraumatic stress disorder: the historical evolution of concept from “irritable heart syndrome” to “psycho-organic disorder”. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(6):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2019119061144>.
20. Петелин ДС, Исаева ПС, Смолеевский АГ, Толоконин АО, Волель БА. Посттравматическое стрессовое расстройство как наиболее типичный ответ на психотравмирующее событие: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):29–35. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00268>. Petelin DS, Isaeva PS, Smoleevsky AG, Tolokonin AO, Volel BA. Post-traumatic stress disorder as the most typical response to a traumatic event: clinical observation and literature review. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(6):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00268>.
21. Чуто ЛС, Сурушкина СЮ, Никишена ИС, Яковенко ЕА, Анисимова ТИ. Неврастения: состояние проблемы и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):42–45. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2412>. Chutko LS, Surushkina SY, Nikishena IS, Yakovenko EA, Anisimova TI. Neuroasthenia: State-of-the-art and therapeutic approaches. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):42–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2412>.
22. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30(4):223–249. <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0026>.
23. Yemeli Piankeu AD, Fodouop SPC, Noubom M, Gomseu Djoumsie EB, Ful Kuh G, Gatsing D. Epidemiology and Performances of Typhoid Immunoassay and Widal Slide Agglutination in the Diagnosis of Typhoid Fever in Febrile Patients in Bafoussam City, Cameroon: A Cross-Sectional Comparative Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2024;2024:6635067. <https://doi.org/10.1155/2024/6635067>.
24. Карвасарский БД, Ледер С. *Групповая психотерапия*. М.: Медицина; 1990. 384 с.
25. Краснов ВН, Гурович ИЯ (ред.). *Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств*. М.: МЕДпресс-информ; 1999. 224 с.
26. Божко С, Тювина НА. Опыт применения нелекарственных методов (психотерапии, фитотерапии и рефлексотерапии) при лечении неврастении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2):19–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-19-24>. Bozhko S, Tyuvina N. Experience with non-drug therapies (psychotherapy, phytotherapy, reflexotherapy) for neurasthenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-19-24>.
27. Александровский ЮА, Незнанов НГ (ред.). *Психиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с.
28. Рузинова ВМ, Долгополова ЮВ, Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Волель БА. Использование технологий биологической обратной связи в клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(13):288–296. <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>. Ruzinova VM, Dolgopolova YV, Petelin DS, Sorokina OY, Volel BA. The use of biofeedback techniques in clinical practice. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(13):288–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.С. Петелин, Е.И. Воронова**

Концепция и дизайн исследования – **Д.С. Петелин, Е.А. Борисенко**

Написание текста – **Д.С. Петелин, Ю.В. Долгополова, А.В. Струкова**

Сбор и обработка материала – **С.А. Семин, О.Ю. Сорокина**

Обзор литературы – **Д.С. Петелин, Е.А. Борисенко**

Анализ материала – **Д.С. Петелин, Ю.В. Долгополова, А.В. Струкова**

Статистическая обработка – **С.А. Семин, О.Ю. Сорокина**

Редактирование – **С.А. Семин, О.Ю. Сорокина, Е.И. Воронова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.И. Воронова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry S. Petelin, Evgeniya I. Voronova**

Study concept and design – **Dmitry S. Petelin, Egor A. Borisenko**

Text development – **Dmitry S. Petelin, Yulia V. Dolgopolova, Alina V. Strukova**

Collection and processing of material – **Sergey A. Semin, Olga Yu. Sorokina**

Literature review – **Dmitry S. Petelin, Egor A. Borisenko**

Material analysis – **Dmitry S. Petelin, Yulia V. Dolgopolova, Alina V. Strukova**

Statistical processing – **Sergey A. Semin, Olga Yu. Sorokina**

Editing – **Sergey A. Semin, Olga Yu. Sorokina, Evgeniya I. Voronova**

Approval of the final version of the article – **Evgeniya I. Voronova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>; petelinhome1@yandex.ru

Борисенко Егор Артемович, ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-4657-3924>; brandlion2000@yandex.ru

Долгополова Юлия Валерьевна, ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>; juliadolgopolova98@gmail.com

Семин Сергей Александрович, врач-психиатр психотерапевтического отделения Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0061-1798>; semockin171@mail.ru

Сорокина Ольга Юрьевна, к.м.н., заведующая психотерапевтическим отделением Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>; msolgasorokina@mail.ru

Струкова Алина Викторовна, ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-6579-8299>; strukova.alina2000@ya.ru

Воронова Евгения Ивановна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и психосоматики, заместитель директора Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>; voronova_e@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>; petelinhome1@yandex.ru

Egor A. Borisenko, Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4657-3924>; petelinhome1@yandex.ru

Julia V. Dolgopolova, Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>; juliadolgopolova98@gmail.com

Sergey A. Semin, Psychiatrist of the Psychotherapeutic Department of the A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0061-1798>; semockin171@mail.ru

Olga Yu. Sorokina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Psychotherapy Department of the Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>; msolgasorokina@mail.ru

Alina V. Strukova, Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6579-8299>; strukova.alina2000@ya.ru

Evgeniya I. Voronova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Deputy Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>; voronova_e@mail.ru

Инсомния – значимый фактор когнитивных нарушений: обзор литературы и клиническое наблюдение

Р.Г. Есин^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

А.И. Маштакова¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, aleksandra.mashtakova@mail.ru

О.Р. Есин^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegesin@gmail.com

Л.Р. Сахапова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-5057-6556>, sahapova800@gmail.com

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Клиника оториноларингологии; 420059, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 12

⁴ Госпиталь для ветеранов войн; 420039, Россия, Казань, ул. Исаева, д. 5

Резюме

Работа представляет собой анализ современной литературы о влиянии инсомнии на когнитивные функции. Поиск осуществлялся в базах данных РИНЦ, «Российская медицина», Embase, Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: инсомния, нарушение сна, когнитивные функции, память, функциональная МРТ, лечение инсомнии, доксиламин. Глубина поиска составила 40 лет. Последствия нарушений сна включают воздействие на теломеры хромосом, снижение активации нейронов и нарушение функциональных связей мозга. Недостаточный сон изменяет активность нейронов коры головного мозга в областях, ответственных за когнитивные функции, нарушает функциональную связь между областями мозга, опосредующими исполнительные функции, память и регуляцию эмоций. Глиматический клиренс играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера, т. к. подавляющее большинство токсичных метаболитов удаляется во время сна. Деменция связана с нарушением сна наряду с возрастным снижением функции аквапорина-4. Процесс накопления токсичных метаболитов (в том числе амилоида-β) начинается в молодом возрасте и ассоциирован с укорочением длительности сна. Немедикаментозные меры улучшения сна включают поведенческую коррекцию: обучение привычкам сна, оптимизацию условий сна и улучшение режима сна, умеренную физическую активность в течение дня, коррекцию факторов окружающей среды. При инсомнии возможно назначение блокаторов центральных гистаминовых H1-рецепторов. Доксиламин – лекарственное средство, используемое для лечения тошноты и рвоты у беременных, аллергического ринита и бессонницы. Валокордин®-Доксиламин – это безопасное и эффективное безрецепторное лекарственное средство, которое может принести пользу пациенту с минимальными побочными эффектами при правильном применении.

Ключевые слова: инсомния, нарушение сна, когнитивные функции, память, функциональная МРТ, лечение инсомнии, доксиламин

Для цитирования: Есин РГ, Маштакова АИ, Есин ОР, Сахапова ЛР. Инсомния – значимый фактор когнитивных нарушений: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2025;19(12):55–63. <https://doi.org/10.21518/ms2025-257>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia is a significant factor in cognitive impairment: Literature review and clinical observation

Radiy G. Esin^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Aleksandra I. Mashtakova¹, <https://orcid.org/0009-0003-6750-430X>, aleksandra.mashtakova@mail.ru

Oleg R. Esin^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegesin@gmail.com

Lilia R. Sakhapova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-5057-6556>, sahapova800@gmail.com

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Otorhinolaryngology Clinic LLC; 12, Daurskaya St., Kazan, 420059, Russia

⁴ Hospital for War Veterans; 5, Isaev St., Kazan, 420039, Russia

Abstract

The work presents an analysis of the current literature on the effect of insomnia on cognitive functions. The search was carried out using the databases of RSCI, Russian Medicine, Embase, Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, using the keywords: insomnia, sleep disorder, cognitive functions, memory, functional MRI, treatment of insomnia, doxylamine. The search depth was 40 years. The consequences of sleep disorders include effects on chromosome telomeres, decreased neuron activation, and impaired brain connectivity. Insufficient sleep alters the activity of cortical neurons in areas responsible for cognitive functions, disrupts the functional connection between brain regions mediating executive functions, memory, and emotion regulation. Glymphatic clearance plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease, as the vast majority of toxic metabolites are eliminated during sleep, and dementia is associated with sleep disorders along with age-related decreased aquaporin-4 function. The accumulation of toxic metabolites (including amyloid- β) begins at a young age and is associated with a shortening of sleep duration. Non-drug sleep improvement measures include behavioral correction: learning sleep habits, optimizing sleep conditions and improving sleep patterns, moderate physical activity during the day, and correcting environmental factors. In case of insomnia, central histamine H1 receptor blockers may be prescribed. Doxylamine is a drug used to treat nausea and vomiting in pregnant women, allergic rhinitis, and insomnia. Valocordin®-Doxylamine is a safe and effective over-the-counter medication that can benefit the patient with minimal side effects if used correctly.

Keywords: insomnia, sleep disorders, cognitive functions, memory, functional MRI, insomnia treatment, doxylamine

For citation: Esin RG, Mashtakova AI, Esin OR, Sakhapova LR. Insomnia is a significant factor in cognitive impairment: Literature review and clinical observation. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-257>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сон – сложное физиологическое состояние, занимающее не менее трети жизни человека. Оптимальная продолжительность сна, необходимая взрослым, составляет 7–9 ч/сут [1]. Только 48% взрослых американцев имеют достаточную продолжительность сна каждую ночь, 26% опрошенных спали по 6–7 ч каждую ночь, а 20% опрошенных спали менее 6 ч каждую ночь [2]. В отчете China Sleep Index за 2019 г. сообщалось, что каждый пятый взрослый житель Китая страдает от нарушений сна [3]. Согласно современным рекомендациям, детям дошкольного возраста необходимо спать 10–12 ч в день, детям и подросткам 6–18 лет – 9 ч, взрослым – не менее 7–8 ч [4, 5].

Критериями диагноза «инсомния», согласно Международной классификации расстройств сна¹, являются следующие симптомы:

А. Пациент сообщает, или его родитель/опекун наблюдает один или несколько симптомов:

1. Трудности с инициацией сна.
2. Трудности с поддержанием сна.
3. Пробуждение раньше желаемого времени.
4. Сопротивление укладыванию спать в установленное время.
5. Трудности с самостоятельным засыпанием (необходимость участия родителя или другого человека).

Б. Пациент сообщает, или его родитель/опекун наблюдает один или несколько сопутствующих дневных симптомов:

1. Усталость (недомогание).
2. Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.

3. Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.

4. Расстройство настроения (раздражительность).

5. Дневная сонливость.

6. Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия).

7. Снижение мотивации/энергичности/инициативности.

8. Подверженность ошибкам и несчастным случаям.

9. Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.

С. Эти жалобы на сон (бодрствование) не объясняются недостаточными возможностями (имеется достаточно для сна времени) или условиями (помещение достаточно безопасное, затемненное, тихое и комфортное) для сна.

Д. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы случаются не менее 3 раз в неделю.

Е. Проблемы со сном (бодрствованием) не объясняются наличием другого расстройства сна.

Полноценный сон имеет решающее значение для физического и психического здоровья [6]. Длительный недостаток сна значимо связан со многими хроническими и острыми заболеваниями, в том числе такими, как когнитивное снижение и эмоциональные расстройства [7]. В современную эпоху недостаточный сон признан проблемой здравоохранения. Такие факторы, как посменная работа, стрессоры и использование средств массовой информации и электронных устройств перед сном, нарушают секрецию мелатонина, что приводит к нарушениям сна. Процесс старения нарушает физиологию сна, сокращая общее время сна [8].

Примерами неблагоприятных последствий, связанных с дефицитом сна, являются дорожно-транспортные происшествия, несчастные случаи и ошибки на производстве. Различные риски для здоровья, связанные с лишением сна, приводят к снижению качества жизни

¹ International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

и росту смертности [9]. В областях повышенного риска, таких как авиация, космонавтика и атомная энергетика, задержки с реагированием из-за нехватки сна и проблемы с концентрацией внимания могут иметь катастрофические последствия.

Инсомния ассоциирована с психическим здоровьем, и особенно часто встречается у пациентов с депрессивными расстройствами. Взаимосвязь между инсомнией и депрессией создает порочный круг, усугубляющий проблемы со здоровьем и влияющий на социальную стабильность [10]. Риски, ассоциированные с инсомнией, не ограничиваются кратковременным физическим дискомфортом, а оказывают глубокое долгосрочное воздействие на здоровье, психологическое состояние и социальные функции. Обеспечение достаточного времени для сна и формирование хороших привычек сна стали жизненно важными аспектами здравоохранения в современном обществе. Лишение сна не только ухудшает физическое восстановление и работу мозга, но и усугубляет перепады настроения, снижение когнитивных способностей и увеличивает риск хронических заболеваний, что в конечном итоге влияет на качество жизни [7].

Целью настоящего исследования был анализ современной литературы о влиянии инсомнии на когнитивные функции. Поиск осуществлялся в базах данных РИНЦ, «Российская медицина», Embase, Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: инсомния, нарушение сна, когнитивные функции, память, функциональная МРТ, лечение инсомнии, доксиламин. Глубина поиска составила 40 лет. Полученная информация была проанализирована, систематизирована и представлена по разделам: некоторые аспекты патологии сна, сон и когнитивные функции, лечение инсомнии, описание клинического наблюдения.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ СНА

Биологические часы рекомендуют следовать природному циклу и работать в соответствии с ним. Циркадный ритм – это 24-часовой физиологический и поведенческий процесс, который управляет организмами [11, 12]. Система синхронизации циркадного ритма состоит из клеточных генераторов, расположенных в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (основной водитель циркадного ритма) и иных структурах мозга. Глиальные клетки центральной нервной системы также участвуют в работе нейронных цепей, контролирующих сон и бодрствование [13].

Теломеры – повторяющаяся последовательность нуклеотидов TTAGGG, расположенная в конце каждой хромосомы и обеспечивающая их стабильность. Теломеры укорачиваются при делении клеток и окислительном стрессе и удлиняются при обмене теломеразой и ДНК во время митоза. Циркадный ритм участвует в гомеостазе теломер, регулируя активность теломеразы и образование гетерохроматина теломер [14]. Длина теломер является биомаркером старения, а укорочение теломер

приводит к старению клеток [15]. Нарушение циркадного ритма вызывает преждевременное старение клеток за счет укорочения теломер [16–18].

Помимо воздействия на теломеры хромосом, дефицит сна приводит к снижению активации нейронов и нарушению функциональных связей мозга. Недостаточный сон изменяет активность нейронов коры головного мозга, особенно в областях, ответственных за когнитивные функции (префронтальная кора и гиппокамп), нарушает функциональную связь между различными областями мозга, особенно связанными с исполнительными функциями, памятью и регуляцией эмоций [19, 20]. Функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ) используется в том числе для изучения активности мозга людей, страдающих инсомнией, и сравнения со здоровыми людьми. Исследования с ФМРТ показали, что у людей, страдающих инсомнией, изменяется нормальная активность мозга, особенно в областях, связанных с вниманием, сном и когнитивными функциями, длительное недосыпание изменяет функциональные связи между префронтальной корой, гиппокампом и миндалевидным телом [21, 22].

Префронтальная кора отвечает за принятие решений, эмоциональную регуляцию и когнитивный контроль, а гиппокамп тесно связан с формированием памяти. Измененные функциональные связи в этой области из-за недосыпания могут привести к когнитивному дефициту, нестабильности настроения и нарушению контроля поведения [23]. Другие исследования с ФМРТ также показали, что при недостаточном количестве сна активность мозга избыточно повышается для поддержания когнитивных функций [24, 25].

Передняя поясная извилина играет важную роль в когнитивном контроле и внимании, и исследования с ФМРТ показали изменение связей передней поясной коры при инсомнии [26]. Теменная доля участвует в обработке пространственных данных и внимания, а исследования с помощью ФМРТ показали гиперактивацию связи между теменной долей и другими областями мозга при бессоннице с последующим нарушением функции белого вещества [27, 28]. Гипоталамус играет важную роль в регуляции режима сна и бодрствования, взаимодействуя с различными областями мозга. При дефиците сна выявляется гиперактивность в проекциях гипоталамуса на префронтальную кору и бледный шар [29].

Нейробиологические изменения при инсомнии могут иметь долгосрочные последствия для здоровья мозга [30]. Подавление активации нейронов и нарушение функциональных связей могут лежать в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств, таких как депрессия, тревожность и болезнь Альцгеймера [31]. В настоящее время на основе ФМРТ по моделям мозговой активности разрабатываются классификаторы для выявления людей, страдающих инсомнией, что является потенциальным инструментом ранней диагностики. Точность такой диагностики составляет 89,3%, чувствительность – 90,9%, специфичность – 87,7% [32].

Обнаруженная в 2012 г. глиматическая система, отвечающая за глиально-зависимый лимфатический транспорт, является системой очистки мозга от токсичных метаболитов. Из-за сходства функций с лимфатической системой была описана как аналог лимфатической системы в центральной нервной системе [33, 34]. Эта зависимая от глиальных клеток периваскулярная сеть удаляет растворимые белки и метаболиты из центральной нервной системы, а также обеспечивает мозг глюкозой, липидами и нейромодуляторами, используя периваскулярные пространства, формируемые астроцитами [35]. В настоящее время установлено, что глиматический клиренс играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера, т. к. подавляющее большинство токсичных метаболитов удаляется во время сна. Деменция связана с нарушением сна наряду с возрастным снижением функции аквапорина-4 [36]. Процесс накопления токсичных метаболитов (в том числе амилоида- β) начинается в молодом возрасте и ассоциирован с укорочением длительности сна. Даже одна ночь без сна (острая депривация сна) увеличивает содержание β -амилоида в областях мозга, которые подвержены поражению при болезни Альцгеймера [37].

СОН И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Когнитивные функции лежат в основе практических аспектов повседневной деятельности и имеют решающее значение для оптимального функционирования. К когнитивным функциям относят внимание, обучение, память, речь, рабочую память и исполнительные функции. Исполнительная функция – широкий термин, используемый для обозначения поведения, обеспечивающего планирование, мониторинг эффективности и/или целенаправленные действия, направленные на достижение зачастую сложной цели [38]. Замедление реакции, переключение задач, формирование концепций, гибкость ума и решение проблем – это также аспекты исполнительных функций. Метаанализ, проведенный C.J. Lowe et al. показал, что ограничение сна негативно влияет на результаты тестов на устойчивое долговременное внимание, исполнительную функцию и память, а исследования с оценкой немедленного кратковременного внимания, контроля импульсов, принятия решений и общего интеллекта показали неоднозначные результаты [39].

Что касается сложности задач, то инсомния может сильнее повлиять на выполнение простых задач, чем сложных [40]. Такой парадокс можно объяснить степенью активации нейронов: простые задачи ассоциируются со скучной и низким уровнем активации, на который особенно влияет потеря сна, в то время как сложные задачи требуют большей когнитивной активности и более высокого уровня активации, что позволяет временно компенсировать дефицит сна. Изменение продолжительности сна на обоих концах спектра (слишком много или слишком мало сна) оказывает негативное влияние на рабочую память, исполнительные функции и запоминание у пожилых людей [41].

Систематический обзор показал ассоциацию задержки времени сна и нерегулярного режима сна с негативными последствиями в виде нарушения когнитивных функций, в частности внимания, исполнительных функций, обучения и памяти [42]. Исследование, проведенное среди студентов старших курсов, показало, что высокая вариабельность режима сна ассоциирована с более низкой успеваемостью [43]. W.L. Whiting и K.K. Murdock показали, что стабильно короткая продолжительность сна ассоциирована с плохой концентрацией внимания по сравнению с более вариабельной продолжительностью сна. Это исследование подчеркнуло важность учета типичного (привычного) режима сна человека при оценке когнитивных функций [44].

Рандомизированное клиническое исследование с участием здоровых взрослых лиц показало, что постоянное поддержание достаточного количества сна положительно влияет на рабочую память и способность временно удерживать информацию в памяти при выполнении сложных задач [45]. Рабочая память является основным объектом исследований сна, поскольку она играет важную роль в широком спектре повседневных действий, требующих многозадачности и эффективного достижения сложных целей. Подавление реакции – аспект исполнительной функции, лежащий в основе деятельности, требующей самоконтроля, контроля за выполнением работы и сопротивления желанию импульсивно реагировать на стимул. Некоторые исследования показали, что потеря сна ухудшает рабочую память у молодых лиц [46–48], другие такого не обнаружили [49]. Исследование подростков и молодых людей, которые в течение 1 нед. подвергались хроническому ограничению сна, не выявило влияния на точность показателей рабочей памяти, но показало ухудшение времени реакции [46].

Исследование A.N. Hudson et al. продемонстрировало «компромисс» между скоростью и точностью, когда участники, находившиеся в состоянии бодрствования в течение 34,5 ч, медленнее реагировали на тест на подавление реакции по сравнению с исходным тестированием, но были не менее точны [50]. В других исследованиях подтвердилось снижение реакции торможения у пациентов с ограничением сна [51, 52]. Что касается последнего, то при восстановительном сне работоспособность улучшалась, но не до уровня, наблюдаемого при исходном обследовании.

Метаанализ M. Olaithe et al. показал, что лишение сна негативно влияет на внимание и память, но не на другие когнитивные сферы [53]. В исследовании американских авторов изучались когнитивные функции у здоровых взрослых, которые в течение 21 дня подвергались хроническому ограничению сна (либо 5 ч, либо 5,6 ч), после чего 9 ночей восстанавливали сон. Результаты показали, что дефицит внимания сохранялся даже после восстановительного сна [54]. Оценка когнитивных функций после 6 нед. хронического ограничения сна (5 ч в будние дни / 8 ч в выходные) выявила ухудшение результатов в тестах на пространственную ориентацию

и внимание, которые не улучшились после 2 ночей восстановительного сна в выходные дни [55]. Исследование оценки как переменных, так и стабильных режимов короткого сна показало, что переменный режим сна, включающий восстановительный сон, может положительно сказаться на результатах тестов на внимание и скорость обработки данных по сравнению со стабильно коротким режимом сна [56]. Общая оценка этих исследований показывает, что когнитивная дисфункция, связанная с ограничением сна, может сохраняться, несмотря на возможности для восстановления сна, но это зависит от вариабельности графика сна.

Исследование M.D. Casement et al. показало аналогичную картину у молодых людей, живущих в контролируемых больничных условиях, которые подвергались как недостаточному сну (4 ч/сут в течение 12 дней), так и достаточному сну (8 ч/сут в течение 12 дней). Рабочая память оценивалась в первые 9 дней каждого состояния, и исследователи обнаружили улучшение памяти при повторных занятиях у лиц с достаточным сном, а недостаточный сон препятствовал этому улучшению [57].

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Несмотря на значительный прогресс в понимании нейробиологии инсомнии, около 40% пациентов с инсомнией не достигают стойкой ремиссии при первичном лечении [29]. Согласно мнению зарубежных и отечественных авторов, инсомния – частая причина усугубления соматических заболеваний, обуславливающая трудности подбора базовой терапии у пациентов с полиморбидной патологией.

Немедикаментозные методы улучшения сна включают поведенческую коррекцию: обучение привычкам сна, оптимизацию условий сна и улучшение режима сна [58]. Умеренная физическая активность в течение дня может значительно улучшить качество сна [59]. Коррекция факторов окружающей среды (интенсивность освещения, уровень шума и минимизация активности в ночные времена) может эффективно уменьшить выраженность нарушения сна и продлить циклы глубокого сна [60]. Когнитивно-поведенческая терапия помогает управлять эмоциями, снижать тревогу и стресс и улучшать качество сна [61]. Люди, которые используют психологические методы (когнитивная реструктуризация и тренинги по релаксации), могут значительно улучшить качество сна и снизить эмоциональные переживания, связанные с дефицитом сна [62].

При острой инсомнии возможно назначение агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры, антипсихотиков, антидепрессантов, препаратов мелатонина, блокаторов центральных гистаминовых H1-рецепторов [63, 64]. Доксиламин – лекарственное средство, используемое для лечения тошноты и рвоты у беременных, аллергического ринита и бессонницы. Он относится к классу антагонистов гистаминовых рецепторов H1 первого поколения. Доксиламина сукцинат с пиридоксином

одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в качестве первой линии лечения тошноты и рвоты у беременных [65]. Таблетки доксиламина доступны без рецепта как одобренное снотворное средство при бессоннице (инсомнии) в США [66].

Доксиламин неселективно связывается с рецепторами H1, обусловливая седативный эффект, который делает его эффективным снотворным средством. Антагонисты рецепторов H1 могут обладать антихолинергическими свойствами. Эта активность подавляет функцию лабиринта, блокирует триггерную зону хеморецепторов и уменьшает вестибулярную стимуляцию [67]. Многолетний опыт отечественных авторов также подтверждает высокую эффективность и безопасность доксиламина, в том числе у пациентов терапевтического профиля, у лиц, страдающих алкоголизмом, ишемической болезнью сердца, при острой стрессовой инсомнии [68–74].

Доксиламин обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, включен в отечественные рекомендации по лечению инсомнии. Из всех вариантов выпуска антигистаминных снотворных наиболее удобна для применения в клинической практике инновационная форма выпуска раствора доксиламина (действующее вещество 25 мг/мл) – Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь, которая позволяет очень точно дозировать препарат в зависимости от скорости индивидуального метаболизма у пациента. В нашей практике были пациенты, которые чувствительны даже к низким дозам препарата. Наш опыт использования препарата показывает, что титрацию дозы необходимо начинать с 5 капель за один час до желаемого времени наступления сна. При недостаточной эффективности рекомендуется увеличивать дозу на 5 капель каждый вечер до подбора оптимальной дозы в пределах разрешенной. Стоит соблюдать осторожность при назначении доксиламина лицам старше 65 лет из-за снижения клиренса препарата и увеличения риска нежелательных явлений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девушка 23 лет, получающая высшее гуманитарное образование, обратилась за консультацией по поводу эпизодической инсомнии, причиной которой являются значимые стрессоры в семье и в личных отношениях. Инсомния проявляется трудностью с засыпанием и поддержанием сна, окончательным ранним пробуждением. Ранее для поддержания сна принимала препарат, содержащий фенобарбитал 18,26 мг/мл и этиловый эфир α-бромизовалиановой кислоты 20 мг/мл до 50 капель перед сном. Меньшая доза не способствовала наступлению сна. Утром после пробуждения отмечала тяжесть в голове, сонливость, которая сохранялась на протяжении 10–12 ч днем, значительную трудность в усвоении учебного материала. Необходимая длительность приема препарата составляла до 2 нед.

На фоне очередного стрессорного события вновь развилась инсомния с типичными для пациентки

проявлениями. Признаков и симптомов клинически актуального соматического заболевания или заболевания нервной системы не выявлено. Когнитивное тестирование: MoCa тест = 30 баллов (норма). Батарея лобной дисфункции (тест для оценки лобной дисфункции): поиск общего (концептуализация) – норма; лексическая беглость (скорость актуализации словарного запаса) – 2 балла (снижение); моторные серии (программирование) – 3 балла (норма); чувствительность к интерференции (противоречивые инструкции) – 2 балла (снижение); стоп-контроль – 2 балла (снижение); независимость от внешних стимулов – 3 балла (норма). Оценка по шкале оценки сна Шпигеля – 12 баллов (выраженные нарушения сна).

Рекомендован прием раствора Валокордин®-Доксиламин по 22 капли за час до сна, а также соблюдение режима с отходом ко сну в одно и то же время. Эскалацию дозы от меньших количеств не проводили ввиду выраженной толерантности пациентки к ранее принимавшемуся препаратору с фенобарбиталом. Длительность приема составила 10 дней. Пациентка отметила положительное влияние препарата на восстановление сна и отсутствие сонливости после утреннего пробуждения. Оценка по батарее лобной дисфункции (тест для оценки лобной дисфункции): ошибок нет. Оценка сна по шкале оценки сна Шпигеля – 23 балла (нормальный сон).

Настоящее наблюдение демонстрирует снижение когнитивных функций у молодой девушки без иных причин, кроме острой эпизодической инсомнии. Когнитивные нарушения, выявленные в тестах оценки лобной

дисфункции, регрессировали после 10 ночей нормального (восстановительного) сна. Восстановление количества и качества ночного сна с отсутствием утренней сонливости позволяет сказать, что Валокордин®-Доксиламин – это безопасное и эффективное лекарственное средство, которое может принести пользу пациенту при правильном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсомния является важным инициирующим или отягочающим фактором когнитивных нарушений у пациентов любой возрастной группы. Значимым аспектом повседневной медицинской практики является невнимание врачей к этому важному фактору патогенеза когнитивной дисфункции, несмотря на наличие достаточного количества методов его немедикаментозной и лекарственной коррекции. Одним из путей улучшения диагностики инсомнии является внедрение простых и информативных опросников в повседневную клиническую практику врачей всех специальностей амбулаторного и стационарного уровня. Препаратором выбора для медикаментозной терапии инсомнии является доксиламин в инновационной форме Валокордин®-Доксиламин, позволяющей легко титровать дозу с учетом индивидуальной чувствительности пациента.

Поступила / Received 16.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2025
Принята в печать / Accepted 11.06.2025



Список литературы / References

- Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):49–59. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.01.003>.
- Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1(4):233–243. <https://doi.org/10.1016/j.slehd.2015.10.004>.
- Wang J, Wu J, Liu J, Meng Y, Li J, Zhou P et al. Prevalence of sleep disturbances and associated factors among Chinese residents: A web-based empirical survey of 2019. *J Glob Health*. 2023;13:04071. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04071>.
- Немкова СА. Современные принципы комплексной диагностики и лечения нарушений сна у детей. *Медицинский совет*. 2014;(14):25–29. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1234>. Nemkova SA. Current principles of comprehensive diagnosis and treatment of sleep disorders in children. *Meditinskiy Sovet*. 2014;(14): 25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1234>.
- Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanya H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep*. 2018;10:421–430. <https://doi.org/10.2147/NSS.S163071>.
- Сtryгин КН, Полуктков МГ. Современные представления о стрессе и протективной роли сна. *Медицинский совет*. 2015;(5):70–77. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/175>. Strygin KN, Poluktov MG. Current views on stress and the protective role of sleep. *Meditinskiy Sovet*. 2015;(5):70–77. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/175>.
- Cao Q, Xiang H, Wang Y, Liu F, Weng X, Xu F. Negative impact of insufficient sleep on the brain. *Brain-Apparatus Commun J Bacomics*. 2025;4(1). <https://doi.org/10.1080/27706710.2025.2465538>.
- Ackermann K, Plomp R, Lao O, Middleton B, Revell VL, Skene DJ, Kayser M. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int*. 2013;30(7):901–909. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.784773>.
- Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003;26(2):117–126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>.
- Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron*. 2024;112(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.023>.
- Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin*. 2022;17(2):141–150. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.02.006>.
- Пучкова АН, Полуктков МГ. Сон как биологический ритм: клинические аспекты. *Медицинский совет*. 2021;(2):56–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-56-61>. Puchkova AN, Poluktov MG. Sleep as a biological rhythm: clinical aspects. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-56-61>.
- Frank MG. The Role of Glia in Sleep Regulation and Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;253:83–96. https://doi.org/10.1007/164_2017_87.
- Osum M, Serakinci N. Impact of circadian disruption on health; SIRT1 and Telomeres. *DNA Repair*. 2020;96:102993. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102993>.
- Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature*. 2000;408(6808):53–56. <https://doi.org/10.1038/35040500>.
- Grosbøll E, Zahn S, Arrivé M, Dumont S, Gourmelen S, Pévet P et al. Circadian desynchronization triggers premature cellular aging in a diurnal rodent. *FASEB J*. 2015;29(12):4794–4803. <https://doi.org/10.1096/fj.14-266817>.
- Wynchanck D, Bijlenga D, Penninx BW, Lamers F, Beekman AT, Kooij JJS, Verhoeven JE. Delayed sleep-onset and biological age: late sleep-onset is associated with shorter telomere length. *Sleep*. 2019;42(10):zs139. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz139>.
- Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(2):202–213. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr180>.
- Ho MCW, Tabuchi M, Xie X, Brown MP, Luu S, Wang S et al. Sleep need-dependent changes in functional connectivity facilitate transmission

- of homeostatic sleep drive. *Curr Biol*. 2022;32(22):4957–4966.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.09.048>.
20. Yu X, Li W, Ma Y, Tossell K, Harris JJ, Harding EC et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nat Neurosci*. 2019;22(1):106–119. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0288-9>.
 21. Holub F, Petri R, Schiel J, Feige B, Rutter MK, Tamm S et al. Associations between insomnia symptoms and functional connectivity in the UK Biobank cohort (n = 29,423). *J Sleep Res*. 2023;32(2):e13790. <https://doi.org/10.1111/jsr.13790>.
 22. Mazzotti DR. Multimodal integration of sleep electroencephalogram, brain imaging, and cognitive assessments: approaches using noisy clinical data. *Sleep*. 2024;47(2):zsad305. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad305>.
 23. Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):21–30. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0432-6>.
 24. Nechifor RE, Ciobanu D, Vonica CL, Popita C, Roman G, Bala C et al. Social jetlag and sleep deprivation are associated with altered activity in the reward-related brain areas: an exploratory resting-state fMRI study. *Sleep Med*. 2020;72:12–19. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.018>.
 25. Aquino G, Schiel JE. Neuroimaging in insomnia: Review and reconsiderations. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14030. <https://doi.org/10.1111/jsr.14030>.
 26. Son YD, Kang JM, Cho SJ, Lee JS, Hwang HY, Kang SG. fMRI brain activation in patients with insomnia disorder during a working memory task. *Sleep Breath*. 2018;22(2):487–493. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1575-5>.
 27. Yang N, Yuan S, Li C, Xiao W, Xie S, Li L et al. Diagnostic identification of chronic insomnia using ALFF and FC features of resting-state functional MRI and logistic regression approach. *Sci Rep*. 2023;13(1):406. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24837-8>.
 28. Kim YB, Kim N, Lee JJ, Cho SE, Na KS, Kang SG. Brain reactivity using fMRI to insomnia stimuli in insomnia patients with discrepancy between subjective and objective sleep. *Sci Rep*. 2021;11(1):1592. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81219-2>.
 29. Ding S, Gao L, Kukun H, Ai K, Zhao W, Xie C, Wang Y. Novel Neuroimaging Biomarker for Sleep Quality in Insomnia Disorder: A Hypothalamus Resting State Study. *Front Neurosci*. 2021;15:634984. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.634984>.
 30. Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases – a review. *Sleep Med*. 2021;77:192–204. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.048>.
 31. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005;25(1):117–129. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867080>.
 32. He D, Ren D, Guo Z, Jiang B. Insomnia disorder diagnosed by resting-state fMRI-based SVM classifier. *Sleep Med*. 2022;95:126–129. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.04.024>.
 33. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.
 34. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:379–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>.
 35. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013;123(3):1299–1309. <https://doi.org/10.1172/JCI67677>.
 36. Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110868>.
 37. 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 U S A*. 2018;115(17):4483–4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>.
 38. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. Oxford University Press; 2012. 1161 p. Available at: <https://books.google.by/books?id=hrvBAAQBAJ>.
 39. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>.
 40. Wickens CD, Hutchins SD, Laux L, Sebok A. The Impact of Sleep Disruption on Complex Cognitive Tasks: A Meta-Analysis. *Hum Factors*. 2015;57(6):930–946. <https://doi.org/10.1177/0018720815571935>.
 41. Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijji DJ, Chee MW. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016;17:87–98. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.021>.
 42. Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, Ross R, Giangregorio L, Saunders TJ et al. Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(10 Suppl. 2):S232–S247. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0032>.
 43. Phillips AJK, Clerx WM, O'Brien CS, Sano A, Barger LK, Picard RW et al. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep*. 2017;7(1):3216. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03171-4>.
 44. Whiting WL, Murdock KK. Emerging adults' sleep patterns and attentional capture: the pivotal role of consistency. *Cogn Process*. 2016;17(2):155–162. <https://doi.org/10.1007/s10339-016-0754-9>.
 45. Zimmerman ME, Benasi G, Hale C, Yeung LK, Cochran J, Brickman AM, St-Onge MP. The effects of insufficient sleep and adequate sleep on cognitive function in healthy adults. *Sleep Health*. 2024;10(2):229–236. <https://doi.org/10.1016/j.slehd.2023.11.011>.
 46. Jiang F, VanDyke RD, Zhang J, Li F, Gozal D, Shen X. Effect of chronic sleep restriction on sleepiness and working memory in adolescents and young adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(8):892–900. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.570252>.
 47. Alsameen M, DiFrancesco MW, Drummond SPA, Franzen PL, Beebe DW. Neuronal activation and performance changes in working memory induced by chronic sleep restriction in adolescents. *J Sleep Res*. 2021;30(5):e13304. <https://doi.org/10.1111/jsr.13304>.
 48. Santisteban JA, Brown TG, Ouimet MC, Gruber R. Cumulative mild partial sleep deprivation negatively impacts working memory capacity but not sustained attention, response inhibition, or decision making: a randomized controlled trial. *Sleep Health*. 2019;5(1):101–108. <https://doi.org/10.1016/j.slehd.2018.09.007>.
 49. Mehta B, Kamble PH, Gadhvi M, Kaushal A. Correlation of self-reported sleep duration with working memory of adolescents. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):4196–4199. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_600_20.
 50. Hudson AN, Hansen DA, Hinson JM, Whitney P, Layton ME, DePriest DM et al. Speed/accuracy trade-off in the effects of acute total sleep deprivation on a sustained attention and response inhibition task. *Chronobiol Int*. 2020;37(9–10):1441–1444. <https://doi.org/10.1080/07402528.2020.1811718>.
 51. Fang Z, Liu X, Wang C, Cao J, Peng Y, Lv Y. Insomnia attenuates response inhibition: Evidence from Go/NoGo research. *Sleep Med*. 2022;100:518–533. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.09.007>.
 52. Jin X, Ye E, Qi J, Wang L, Lei Y, Chen P et al. Recovery Sleep Reverses Impaired Response Inhibition due to Sleep Restriction: Evidence from a Visual Event Related Potentials Study. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0142361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142361>.
 53. Olaite M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39–49. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.005>.
 54. Xin Q, Yuan RK, Zitting KM, Wang W, Purcell SM, Vujovic N et al. Impact of chronic sleep restriction on sleep continuity, sleep structure, and neurobehavioral performance. *Sleep*. 2022;45(7):zsac046. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac046>.
 55. Smith MG, Wusk GC, Nasrini J, Baskin P, Dinges DF, Roma PG, Basner M. Effects of six weeks of chronic sleep restriction with weekend recovery on cognitive performance and wellbeing in high-performing adults. *Sleep*. 2021;44(8):zsab051. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab051>.
 56. Koa TB, Lo JC. Neurobehavioural functions during variable and stable short sleep schedules. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13252. <https://doi.org/10.1111/jsr.13252>.
 57. Casement MD, Broussard JL, Mullington JM, Press DZ. The contribution of sleep to improvements in working memory scanning speed: a study of prolonged sleep restriction. *Biol Psychol*. 2006;72(2):208–212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.002>.
 58. Albakri U, Drotos E, Meertens R. Sleep Health Promotion Interventions and Their Effectiveness: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5533. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115533>.
 59. Xie W, Lu D, Liu S, Li J, Li R. The optimal exercise intervention for sleep quality in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Prev Med*. 2024;183:107955. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107955>.
 60. DuBose JR, Hadi K. Improving inpatient environments to support patient sleep. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(5):540–553. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw079>.
 61. Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, Nissen C. Sleep, insomnia and mental health. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13628. <https://doi.org/10.1111/jsr.13628>.
 62. Kyle SD, Siriwardena AN, Espie CA, Yang Y, Petrou S, Ogburn E et al. Clinical and cost-effectiveness of nurse-delivered sleep restriction therapy for insomnia in primary care (HABIT): a pragmatic, superiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10406):975–987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00683-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00683-9).
 63. Полуэтков МГ, Акарачкова ЕС, Довгань ЕВ, Котова ОВ, Демидова ТЮ, Клименко АА и др. Ведение пациентов с инсомнией при полимор-

- бидной патологии: консенсус экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5-2):49–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305249>.
- Poluektov MG, Akarachkova ES, Dovgan EV, Kotova OV, Demidova TYu, Klimenko AA et al. Management of patients with insomnia and poly-morbidity: expert consensus. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5-2):49–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305249>.
64. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging*. 2018;35(9):791–817. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>.
65. Persaud N, Chin J, Walker M. Should doxylamine-pyridoxine be used for nausea and vomiting of pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(4):343–348. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30611-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30611-3).
66. Allison M, Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs R D*. 2018;18(2):129–136. <https://doi.org/10.1007/s40268-018-0232-1>.
67. Shiroishi M, Kobayashi T. Structural Analysis of the Histamine H₁ Receptor. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:21–30. https://doi.org/10.1007/164_2016_10.
68. Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(21):267–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
- Romanov DV, Iuzbashian PG. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(21):267–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
69. Бурчаков ДИ, Тардов МВ. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
- Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(2):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
70. Азимова ЮЭ, Ищенко КА. Нарушения сна при алкогольной болезни: диагностика и терапия. *Медицинский совет*. 2017;(1S):65–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-65-70>.
- Azimova YE, Ischenko KA. Sleep disturbances in alcoholic disease. Diagnostics and therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(1S):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-65-70>.
71. Есин РГ, Есин ОР, Эркинова ДЭ. Инсомния – фактор, отягчающий течение сердечно-сосудистых заболеваний: современное понимание проблемы и пути решения. *Медицинский совет*. 2024;18(13):85–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.
- Esin RG, Esin OR, Erkinova DE. Insomnia is an factor aggravating the course of cardiovascular diseases: modern understanding of the problem and ways of solution. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.
72. Воробьева ОВ. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма. *Медицинский совет*. 2016;(9):23–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-23-27>.
- Vorobieva OV. Acute (adaptation) insomnia: therapeutic dilemma. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(9):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-23-27>.
73. Акарачкова ЕС, Котова ОВ, Рябоконь ИВ. Депрессия и инсомния у пациентов с ИБС. *Медицинский совет*. 2014;(11):50–55. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/668>.
- Akarachkova ES, Kotova OV, Ryabokon IV. Depression and insomnia in patients with CAD. *Meditinskiy Sovet*. 2014;(11):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/668>.
74. Тихомиррова ОВ. Стресс и сон: нейробиологические аспекты и современные возможности терапии инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5-2):14–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505214>.
- Tikhomirova OV. Stress and sleep: Neurobiological aspects and modern options of insomnia therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2025;125(5-2):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505214>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Г. Есин

Концепция и дизайн исследования – Р.Г. Есин, А.И. Маштакова

Написание текста – Р.Г. Есин, А.И. Маштакова

Сбор и обработка материала – А.И. Маштакова, О.Р. Есин

Обзор литературы – А.И. Маштакова, О.Р. Есин, Л.Р. Сахапова

Анализ материала – Р.Г. Есин, А.И. Маштакова, Л.Р. Сахапова

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 – Radiy G. Esin

Study concept and design – Radiy G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova

Text development – Radiy G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova

Collection and processing of material – Aleksandra I. Mashtakova, Oleg R. Esin

Literature review – Aleksandra I. Mashtakova, Oleg R. Esin, Liliia R. Sakhapova

Material analysis – Radiy G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova, Liliia R. Sakhapova

Statistical processing – Oleg R. Esin, Aleksandra I. Mashtakova

Editing – Radiy G. Esin

Approval of the final version of the article – Radiy G. Esin, Aleksandra I. Mashtakova, Oleg R. Esin

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:

Есин Радий Германович, д.м.н., 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

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; aleksandra.mashtakova@mail.ru

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

Сахапова Лилия Рустэмовна, к.м.н., врач-рентгенолог, Госпиталь для ветеранов войн; 420039, Россия, Казань, ул. Исаева, д. 5; sahapova800@gmail.com

Information about the authors:

Radiy G. Esin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; 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; radyesin@mail.ru

Aleksandra I. Mashtakova, Clinical Resident of the Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; aleksandra.mashtakova@mail.ru

Oleg R. Esin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics Courses, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; Neurologist, Otorhinolaryngology Clinic LLC; 12, Daurskaya St., Kazan, 420059, Russia; olegesin@gmail.com

Liliia R. Sakhapova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Hospital for War Veterans; 5, Isaev St., Kazan, 420039, Russia; sahapova800@gmail.com

Антидепрессанты первой линии: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Ю.П. Сиволап¹ , <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

Антидепрессанты широко используются в психиатрии и общей клинической практике и относятся к категории самых часто назначаемых лекарственных средств. Антидепрессантами первой линии служат селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), заменившие в этом качестве в последние десятилетия трициклические антидепрессанты (ТЦА), сопоставимые с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина по эффективности, но значительно уступающие им по переносимости и безопасности. Основными показаниями к назначению антидепрессантов служат депрессия и тревожные расстройства. Кроме того, отдельные антидепрессанты применяются в лечении обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического расстройства, бессонницы и других расстройств. Особое место среди селективных ингибиторов обратного захвата серотонина занимает флуоксамин, отличительные особенности которого составляют хорошая переносимость, избирательное влияние на симптомы обсессивно-компульсивного расстройства, в т. ч. у детей и подростков, что в сочетании с высокой безопасностью позволяет назначать его детям с восьми лет, а также самое высокое среди селективных ингибиторов обратного захвата серотонина сродство к σ_1 -рецепторам, создающее флуоксамину особые преимущества в улучшении когнитивных функций, лечении психотической депрессии и психических расстройств, осложненных агрессивным поведением. Благодаря хорошей переносимости флуоксамин считается наиболее безопасным антидепрессантом для пожилых пациентов и пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями. Свойственная флуоксамину заметная способность уменьшать проявления нейровоспаления создает ему особые преимущества в лечении большого депрессивного расстройства и позволяет предполагать определенные перспективы в предупреждении и лечении нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона.

Ключевые слова: депрессия, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, бессонница, посттравматическое стрессовое расстройство, σ_1 -рецепторы, нейровоспаление, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, флуоксамин

Для цитирования: Сиволап ЮП, Портнова АА. Антидепрессанты первой линии: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. *Медицинский совет*. 2025;19(12):64–72. <https://doi.org/10.21518/ms2025-282>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Сотекс», это не повлияло на мнение авторов.

First-line antidepressants: selective serotonin reuptake inhibitors

Юрий П. Сиволап¹ , <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>, yura-sivolap@yandex.ru

Анна А. Портнова², <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 Ave., Moscow, 119602, Russia

Abstract

Antidepressants are widely used in psychiatry and general clinical practice and are among the most commonly prescribed medications. First-line antidepressants are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which in recent decades have replaced tricyclic antidepressants (TCAs), which are comparable to SSRIs in efficacy but significantly inferior in tolerability and safety. The main indications for prescribing antidepressants are depression and anxiety disorders. In addition, certain antidepressants are used in the treatment of obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, insomnia and other disorders. Fluvoxamine occupies a special place among SSRIs, the distinctive features of which are good tolerability, selective effect on the symptoms of obsessive-compulsive disorder, including in children and adolescents, which, combined with high safety, allows it to be prescribed to children from the age of eight, as well as the highest affinity for σ_1 -receptors among SSRIs, which creates special properties of fluvoxamine, benefits in improving cognitive functions, treating psychotic depression and mental disorders complicated by aggressive behavior. Due to its good tolerability, fluvoxamine is considered the safest antidepressant for elderly patients and patients with cardiovascular diseases. Fluvoxamine's remarkable ability to reduce neuroinflammation creates special advantages for it in the treatment of major depressive disorder and suggests certain prospects for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease.

Keywords: depression, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, insomnia, post-traumatic stress disorder, σ_1 -receptors, neuroinflammation, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, fluvoxamine

For citation: Sivolap YuP, Portnova AA. First-line antidepressants: selective serotonin reuptake inhibitors. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-282>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of the pharmaceutical company Sotex, this did not influence the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Антидепрессанты представляют собой важнейший класс фармакологических средств и, наряду с анальгетиками и антибиотиками, составляют триаду наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов в США [1].

Основные показания для большинства антидепрессантов в соответствии с официальными инструкциями к их применению – депрессия и тревожные расстройства: генерализованное расстройство, социальное тревожное расстройство и паническое расстройство. Отдельные антидепрессанты рекомендованы к применению в терапии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), тогда как некоторые другие одобрены для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Кроме того, антидепрессанты применяются в лечении бессонницы, и, по мнению авторов настоящей статьи, именно антидепрессанты представляют собой лучшую терапевтическую опцию при коррекции нарушений сна, поскольку эти препараты обладают значительными преимуществами в переносимости и безопасности по сравнению с двумя другими классами лекарственных средств, применяемых с этой целью – снотворно-седативными препаратами (включая бензодиазепины) и антипсихотиками.

Три основные терапевтические мишени антидепрессантов – депрессия, тревога и бессонница, представляющие собой наиболее распространенные психические расстройства (хотя с учетом весьма неочевидной принадлежности нарушений сна к сфере психиатрии лучше говорить о нейропсихиатрических состояниях), которые могут развиваться самостоятельно, но чаще всего сочетаются друг с другом, формируя коморбидные пары или даже полную коморбидную триаду. Важно также принимать во внимание, что тревога и нарушения сна представляют собой типичные проявления самого по себе депрессивного синдрома и встречаются при многих депрессивных состояниях, включая большое депрессивное расстройство.

Депрессия и тревога имеют особенное значение для неврологической практики, поскольку два этих расстройства, как и нередко сопутствующая им бессонница, достоверно чаще развиваются в клинике любого профиля, в т. ч. в клинике нервных болезней, чем в общей популяции.

Более того, частота и динамика депрессии и тревоги у пациентов неврологической клиники позволяют предполагать, что по крайней мере в части случаев психические расстройства и болезни нервной системы имеют общее этиопатогенетическое происхождение.

Исследования с применением магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением и функциональных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионной

томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) позволяют обнаружить у пациентов с большим депрессивным расстройством¹ и биполярным расстройством уменьшение объема гиппокампа, миндалевидного тела, энторинальной коры, различных структур лобной доли и базальных ганглиев, а также нарушение мозгового кровотока и метаболической активности в этих структурах равно как в ядрах таламуса, что придает расстройствам настроения определенное сходство с болезнями нервной системы. Показано также, что депрессия является фактором риска развития ряда неврологических расстройств, включая эпилепсию, инсульт и болезнь Паркинсона, и оказывает негативное влияние на течение и исход большинства нервных болезней [2].

У людей с рассеянным склерозом депрессия выявляется значительно чаще, чем у населения в целом. Коморбидная депрессия может утяжелять неврологические нарушения, усиливать нетрудоспособность и даже в большей мере, чем основное заболевание, снижать качество жизни. Применение опросника Бека и шкалы Гамильтона для оценки депрессии у 200 пациентов (76% женщин) с диагнозом рассеянного склероза выявило симптомы депрессии в 40,5 и 28,27% случаев соответственно, что многократно превышает общепопуляционные показатели. У пациентов с депрессивными симптомами отмечалась более высокая степень нетрудоспособности, чем у пациентов с рассеянным склерозом без депрессии, им требовалось большее время на передвижение, они демонстрировали худшие когнитивные показатели и более низкое качество сна [3].

Приведенные данные носят до некоторой степени универсальный характер и могут быть экстраполированы с теми или иными незначительными отличиями на любые болезни нервной системы, что отменяет необходимость цитирования аналогичных исследований из других областей неврологии. Универсальная закономерность психиатрической коморбидности в клинике нервных болезней заключается, по нашему мнению, в том, что частота возникновения и тяжесть депрессии коррелируют со степенью выраженности неврологических нарушений, и в том, что депрессия закономерно затрудняет лечение нервных болезней, в т. ч. в связи со снижением приверженности любой терапии, свойственной многим депрессивным пациентам.

Эпидемиология и клинические проявления целого ряда нервных болезней и психических расстройств перенесли существенное утяжеление и усложнение в лечении во время пандемии COVID-19, последствия которой в нейропсихиатрии сказываются до сих пор. Более того, некоторые клинические наблюдения позволяют

¹ В оригинале статьи, написанной неврологом – с идиопатической большой депрессией – idiopathic major depression.

констатировать наличие новых и зачастую резистентных к терапии форм нейропсихиатрических расстройств.

Специалисты Национального института неврологии и нейрохирургии в Мехико (2025), наблюдавшие 115 пациентов с эпилепсией (62,5% женщин) в начале пандемии COVID-19 и 15 мес. с применением средств телемедицины, шкалы Гамильтона для оценки тревоги и шкалы Гамильтона для оценки депрессии, обнаружили у этих пациентов увеличение частоты тревоги и депрессии, несмотря на проводимое лечение: 50,64% и 36,36% на втором этапе наблюдений по сравнению с 48,69% и 29,56% – в начале исследования [4].

Лечение депрессивных состояний в психиатрии и коморбидной депрессии в клинике нервных болезней и общей клинической практике требует применения лекарственных средств², обладающих оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

На протяжении многих десятилетий в лечении депрессии в основном применялись трициклические антидепрессанты (ТЦА) и другие препараты первых поколений, в т. ч. антидепрессанты тетрациклической структуры и ингибиторы моноаминооксидазы.

В настоящее время антидепрессантами первой линии, и одновременно с этим наиболее часто назначаемыми антидепрессантами, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), вытеснившие антидепрессанты первых поколений благодаря сопоставимой с ними эффективности при значительно лучшей переносимости, приемлемости (acceptability) для пациентов и безопасности.

Именно СИОЗС обладают упомянутым выше оптимальным соотношением между достаточным терапевтическим потенциалом и хорошей переносимостью.

СИОЗС включают шесть лекарственных средств: флуоксетин, флуоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам.

Некоторые эксперты, в т. ч. W. Coryell, к категории СИОЗС относят также вилазодон³ [5], но подобный систематический подход представляется нам небесспорным, поскольку по фармакологическому спектру вилазодон (вместе с тразодоном и вортиоксетином) скорее должен рассматриваться в группе мультиомодальных серотонинергических антидепрессантов.

Второй после СИОЗС группой антидепрессантов первой линии служат ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), к которым относятся венлафаксин, дулоксетин, дезвенлафаксин, милнаципран и левомилнаципран⁴, но терапевтические возможности и клиническое применение этих препаратов не составляют предмета настоящей статьи.

СИОЗС, в отличие от в значительной степени вытесненных ими из клинической практики ТЦА, оказывают

² В связи с ограничением объема в данной публикации рассматриваются только антидепрессанты, но не другие фармакологические средства и альтернативные (нефармакологические) подходы.

³ Вилазодон в Российской Федерации не зарегистрирован.

⁴ В Российской Федерации из приведенного перечня ИОЗСН доступны венлафаксин и дулоксетин.

сравнительно небольшое влияние на гистаминовые и мускариновые рецепторы и поэтому редко вызывают неприятные для пациентов и подчас пугающие их эффекты как основную причину преждевременного прекращения лечения: чрезмерную седацию, дневную сонливость, сердцебиение, сухость во рту, запор и задержку мочи.

СИОЗС характеризуются значительно более высокой кардиологической безопасностью, чем ТЦА, с традиционно и небезосновательно приписываемыми им кардиотоксическими эффектами: так, прием СИОЗС и других современных антидепрессантов ассоциирован с вероятностью одной внезапной сердечной смерти на один миллион назначений, тогда как соответствующий показатель при лечении ТЦА в 30–50 раз выше в зависимости от отдельных препаратов [6].

Депрессия, как и некоторые другие психические расстройства, связана с высоким суицидальным риском, и одним из способов суицида является прием большого количества лекарственных средств, и поэтому важно принимать во внимание, что СИОЗС, в отличие от ТЦА, достаточно безопасны при передозировке.

Эффективность СИОЗС в лечении депрессии и тревожных расстройств (а также некоторых других состояний) в сочетании с хорошей переносимостью и удовлетворительной безопасностью служит причиной того, что врачи часто назначают, а пациенты достаточно охотно принимают антидепрессанты этой группы.

Избирательность СИОЗС носит относительный характер. Хотя СИОЗС по селективности воздействия на синаптический транспорт и активность серотонина превосходят ТЦА, все шесть препаратов этой группы оказывают влияние и на остальные нейротрансмиттерные системы, включая два других, ключевых для нейропсихиатрии моноамина, – дофамин и норадреналин. Например, пароксетин в дозе свыше 40 мг по меньшей мере не уступает венлафаксину по влиянию на пресинаптический захват норадреналина, а дезипрамину – в антихолинергических эффектах, тогда как сертралин превосходит бупропион в подавлении обратного захвата дофамина [1].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Одним из направлений современных исследований в области нейропсихиатрии служит изучение нейровоспаления как патогенетического фактора многих психических расстройств и болезней нервной системы. Некоторые лекарственные средства, включая антидепрессанты, амантадин и декстрометорфан, способны уменьшать нейровоспаление, облегчая, таким образом, клинические проявления болезней, в основе которых лежит указанный патогенетический механизм.

Исследования последних лет указывают на то, что физический и психологический (эмоциональный) стресс вызывает каскад гормональных и биохимических сдвигов, включая воспалительные изменения в центральной нервной системе (ЦНС), и цитокиновая теория депрессии, таким

образом, уже не вызывает сомнений⁵. Недооцененный противовоспалительный и антиоксидантный эффект широко применяемых в клинической практике СИОЗС и ИОЗСН может быть одним из потенциальных механизмов, лежащих в основе их антидепрессивного действия [7].

Поскольку нейровоспаление играет определенную роль в возникновении болезни Альцгеймера (как и других атрофических болезней мозга), можно предполагать, что воздействие лекарственных средств на воспалительные факторы способно в той или иной мере предотвращать нейродегенеративные изменения.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА В СРАВНЕНИИ С ТРИЦИКЛИЧЕСКИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

В среде практических специалистов распространено представление о недостаточной эффективности СИОЗС по сравнению с антидепрессантами первых поколений, не имеющее научного обоснования и опровергаемое многочисленными данными. В частности, кохрейновский обзор 98 исследований с участием 5 044 пациентов, получавших СИОЗС или близкие к ним препараты других групп, и 4 510 пациентов, получавших ТЦА, не выявил клинически значимых различий в эффективности между СИОЗС и ТЦА при очевидном превосходстве первых над вторыми по переносимости. Выбор антидепрессанта, по мнению авторов, должен осуществляться на основе относительной приемлемости для пациента, токсичности и стоимости [8].

В настоящее время именно СИОЗС, а не ТЦА, рассматриваются в качестве препаратов первой линии в национальных и международных клинических рекомендациях по лечению депрессии и тревожных расстройств благодаря сопоставимой с антидепрессантами первого поколения эффективности при значительно лучшей переносимости и более высокой безопасности [9].

ФЛУОКСАМИН: АНТИДЕПРЕССАНТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ С ОСОБЫМИ СВОЙСТВАМИ

Вторым после флуоксетина из шести СИОЗС по хронологии одобрения национальными агентствами и началу клинического применения является флуоксамин, проявляющий, в соответствии с данными фундаментального обзора Р.А. Беккера и Ю.В. Быкова, особые фармакологические свойства, что создает ему определенные преимущества по сравнению с другими антидепрессантами [10].

Флуоксамин относится к наиболее часто назначаемым антидепрессантам и применяется во многих странах для лечения большого депрессивного расстройства [11].

В Японии флуоксамин первым из СИОЗС был одобрен вначале для лечения депрессии, а позже – для терапии социального тревожного расстройства и также первым из СИОЗС разрешен к клиническому применению в Великобритании [12].

⁵ Разумеется, цитокиновая теория депрессии (как и другие патогенетические теории) не отменяет серотониновую (или шире – моноаминовую) гипотезу патогенеза аффективных расстройств, а лишь дополняет ее.

Как уже говорилось выше, традиционное представление о недостаточной эффективности СИОЗС в сравнении с ТЦА не имеет под собой научных оснований.

В одной из ранних комплексных оценок клинической пригодности флуоксамина говорится о том, что общая антидепрессивная эффективность препарата в дозе от 100 до 300 мг в течение четырех-шести недель при приеме один раз в день либо в разделенных дозировках не уступает таковой у имипрамина и аналогична эффективности кломипрамина, дотиепина, дезипрамина, амитриптилина, лофепрамина⁶ (все перечисленные препараты относятся к ТЦА), мапротилина, миансерина и моклобемида. Терапевтический эффект флуоксамина сохраняется по меньшей мере в течение года, но данные долгосрочных наблюдений на этот счет ограничены. В соответствии с результатами некоторых исследований, флуоксамин оказывает более раннее благоприятное воздействие на суицидальные мысли и/или тревогу или соматические жалобы по сравнению с имипрамином, дотиепином и мапротилином. При применении флуоксамина часто отмечаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно тошнота⁷, но, как правило, они проявляются в легкой или умеренной степени. С точки зрения кардиотоксических и антихолинергических побочных эффектов, седативного эффекта, увеличения массы тела и смерти от передозировки профиль переносимости флуоксамина очевидно более благоприятен, чем у ТЦА. Таким образом, флуоксамин является эффективным антидепрессантом с хорошей переносимостью, который становится все более популярным в качестве безопасной альтернативы старым препаратам у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой депрессией. Высказывается предположение, что флуоксамин может быть особенно полезен пациентам с потенциальными суицидальными наклонностями и тяжелой депрессией, пациентам с сопутствующими компульсивными расстройствами личности или сердечно-сосудистыми расстройствами, пациентам с сопутствующей тревогой или возбуждением, а также пожилым людям [13].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности флуоксамина и нортриптилина⁸ в терапии большого депрессивного расстройства у 74 пациентов в Японии с применением шкалы Гамильтона для оценки депрессии, шкалы общего клинического впечатления и специальной шкалы частоты побочных эффектов на протяжении восьми недель обнаружило сопоставимую эффективность обоих антидепрессантов в уменьшении депрессивных симптомов при несколько более раннем терапевтическом ответе при использовании нортриптилина. В то же время у пациентов, получавших нортриптилин, частота таких побочных эффектов, как дизартрия, ортостатическое головокружение и учащенное сердцебиение, была значительно выше, чем у пациентов, принимавших флуоксамин [14].

Наряду с тем, что СИОЗС проявляют сопоставимую с ТЦА эффективность в лечении депрессивного

⁶ Дотиепин, дезипрамин и лофепрамин в Российской Федерации не зарегистрированы.

⁷ Отмеченные эффекты в той или иной мере свойственны всем серотонинергическим антидепрессантам, включая СИОЗС, обычно развиваются в начале лечения и вскоре исчезают.

⁸ Трициклический препарат нортриптилин в Российской Федерации не зарегистрирован.

расстройства умеренной и средней тяжести, они не уступают этим препаратам и в терапии наиболее тяжелых форм депрессии.

В этом отношении показательны данные J. Zohar et al. 2003 г., продемонстрировавшие равную эффективность флуоксамина и кломипрамина в идентичной дозе от 100 мг до 250 мг в лечении тяжелой депрессии у 86 госпитализированных пациентов при существенном превосходстве в переносимости первого антидепрессанта над вторым: прекращение лечения из-за побочных эффектов отмечено у 24% пациентов, принимавших кломипрамин, и лишь у 11% пациентов, получавших терапию флуоксамином [15].

L.H.J. Dieckmann et al. в 2025 г. в обобщающем обзоре систематических обзоров исследований эффективности флуоксамина в лечении депрессии с использованием ресурсов MEDLINE Database и Cochrane Central Register of Controlled Trials приводят следующие данные (флуоксамин сравнивался с плацебо и активными компараторами в виде ТЦА, других СИОЗС, ИОЗСН и антидепрессантов других групп): флуоксамин продемонстрировал устойчивое превосходство над плацебо в достижении эффекта от лечения и ремиссии; сравнение с имипрамином, кломипрамином, амитриптилином, дотиепином, пароксетином, флуоксетином, циталопрамом, миансерином, нортриптилином и моклобемидом в целом не выявило существенных различий в эффективности. При этом в некоторых обзорах указывалось, что венлафаксин и миртазапин превосходят флуоксамин по некоторым показателям, в то время как флуоксамин в одном из обзоров продемонстрировал большую эффективность, чем дезипрамин. Сертралин и милнаципран показали неоднозначные результаты или результаты, зависящие от качества обзоров, при этом в одном обзоре низкого качества предпочтение было отдано милнаципрану. В большинстве обзоров результаты оценивались в течение среднего периода наблюдения в шесть недель с использованием стандартизованных шкал оценки депрессии.

На основании полученных данных авторы приходят к следующему заключению: флуоксамин является надежным и эффективным антидепрессантом, демонстрирующим стабильное улучшение состояния пациентов с депрессией, сопоставимое с таковым при лечении другими антидепрессантами, и превосходящим плацебо. Уникальный фармакологический профиль флуоксамина и благоприятные характеристики безопасности подтверждают его пользу для клинической практики; необходимы дальнейшие исследования для изучения его роли в персонализированных стратегиях лечения и новых терапевтических контекстах, таких как коморбидная тревога и ПТСР⁹ [16].

В.Э. Медведев и соавт. в 2024 г. указывали на широкие возможности применения флуоксамина при депрессиях различного генеза и психопатологической структуры, включая тревожные и психотические формы, и подчеркивали

возможность его дополнительного применения не только при ОКР как официальном показании к его назначению, но и при расстройствах адаптации, соматизированных и дисморфофобических симптомокомплексах, нарушениях сна и расстройствах пищевого поведения [17].

Уже процитированные выше Р.А. Беккер и Ю.В. Быков приводят многочисленные данные об эффективности флуоксамина в лечении наиболее тяжелых депрессивных состояний, включая меланхолическую и психотическую депрессию [10].

Несмотря на формальную принадлежность к одной группе, отдельные СИОЗС различаются между собой как фармакологическим профилем, так и клиническими эффектами, особенно у отдельных категорий пациентов.

В двойном слепом исследовании сравнительной эффективности сертралина в дозе 150 мг и флуоксамина в дозе 200 мг¹⁰ у 93 госпитализированных пациентов старше 59 лет с большим депрессивным эпизодом, диагностированным на основании критерии DSM-IV, при определении терапевтического ответа как снижение показателей по шкале Гамильтонна для оценки депрессии до 8 баллов были получены следующие результаты: тотчас по завершении исследования частота терапевтического ответа составила 55,6% (25/45) и 71,8% (28/39) на сертралин и флуоксамин соответственно; существенной разницы в показателях окончательного ответа между двумя группами лечения не обнаружено ($p = 0,12$); дисперсионный анализ с повторными измерениями по шкале Гамильтонна для оценки депрессии выявил значительные различия в снижении симптомов депрессии между двумя группами лечения в пользу флуоксамина ($p = 0,007$); общий профиль безопасности сертралина и флуоксамина был благоприятным, без каких-либо различий между этими двумя препаратами.

На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что сертралин и флуоксамин могут быть эффективными препаратами для лечения депрессии у пожилых людей, причем последний демонстрирует некоторое преимущество в скорости появления терапевтического ответа, и указывают, что эти результаты требуют дальнейшего уточнения в повторных плацебо-контролируемых исследованиях [18].

Существует опыт эффективного применения флуоксамина (в качестве средства монотерапии, а также в сочетании с литием и в комбинации с литием и перфеназином) при фармакорезистентной депрессии [19].

Как уже говорилось выше, в последнее время много внимания уделяется роли нейровоспаления как одного из ключевых звеньев в развитии депрессии и других психических расстройств и болезней нервной системы, и в этой связи серьезное значение для клинической практики имеет способность антидепрессантов уменьшать воспалительные процессы и, таким образом, смягчать проявления нейропсихиатрических состояний.

В настоящее время накоплены многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения, позволяющие

⁹ Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) одобрены два антидепрессанта из группы СИОЗС для фармакологического лечения ПТСР: пароксетин и сертралин.

¹⁰ Указанные величины составляют три четверти и две трети максимальных доз сертралина и флуоксамина соответственно.

констатировать особые и, по-видимому, превосходящие фармакологические возможности флуоксамина при нейровоспалении в сравнении с остальными СИОЗС, причем это позволяет рассчитывать на определенные перспективы в лечении не только депрессии, но и других расстройств в нейропсихиатрии.

Лабораторные исследования позволили установить, что низкие дозы флуоксамина малеата при воздействии на первичные астроциты мышей, помимо прямого ингибирования инфламмасомы NLRP3, вызывают аутофагические реакции, и в первую очередь повышенную экспрессию аутофагических белков с последующим подавлением транскрипционного фактора NF- κ B и инфламмасомы NLRP3, что приводит к уменьшению воспалительных процессов в ЦНС. Под влиянием флуоксамина у животных снижается количество провоспалительных цитокинов, в т. ч. интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), что приводит к уменьшению воспаления и препятствует образованию β -амилоида как одного из ключевых нейроморфологических признаков болезни Альцгеймера. Наряду с нейрохимическими и нейроморфологическими изменениями, введение флуоксамина малеата приводит к заметному улучшению рабочей памяти и нервно-мышечной координации, и поведение лабораторных мышей приближается к поведению животных дикого типа.

На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что флуоксамина малеат предотвращает формирование патоморфологических изменений, характерных для деменции альцгеймеровского типа, благодаря воздействию одновременно на два ключевых патогенетических фактора: отложение β -амилоида и нейровоспаление, и обосновывают возможность и перспективы исследования флуоксамина в лечении пациентов с болезнью Альцгеймера [20].

Примечательно, что в исследованиях с участием лабораторных животных флуоксамин демонстрирует заметные общие противовоспалительные свойства, а не только влияние на нейровоспаление; в частности, под влиянием флуоксамина уменьшаются симптомы экспериментального артрита у крыс; авторы также обращают внимание на высокую абсорбцию флуоксамина из кишечника и низкую гепатотоксичность [21].

В связи с частым сочетанием депрессивных и тревожных симптомов большое значение для клинической практики имеют вопросы лечения депрессии, осложненной коморбидной тревогой. Особая значимость этой проблемы определяется тем, что пациенты с большим депрессивным расстройством в сочетании с тревожным расстройством демонстрируют как более низкую приверженность терапии, так и ее недостаточную эффективность.

Исходя из принципов рациональной психофармакологической терапии, и в первую очередь хорошей переносимости и безопасности лечения не в ущерб его эффективности, оптимальным представляется назначение одного лекарственного средства для уменьшения симптомов как депрессии, так и сопутствующей ей тревоги.

S.B. Sonawalla et al., подчеркнув предварительный характер полученных результатов, сообщают об успешном

лечении флуоксамином в дозе 50–200 мг тридцати пациентов с большой депрессией, диагностированной на основе критерииев DSM-IV, в сочетании с одним или несколькими тревожными расстройствами [22].

Особая роль принадлежит флуоксамину в лечении ОКР, и по данному показанию он одобрен к клиническому применению для взрослых и детей в возрасте от восьми лет.

Флуоксамин – первый антидепрессант не из числа трициклических препаратов, одобренный FDA специально для лечения ОКР, и первый из СИОЗС, получивший одобрение для лечения этого заболевания у детей.

В одном из ранних рандомизированных контролируемых исследований с участием 42 пациентов с ОКР (примерно у половины из которых также присутствовали симптомы депрессии) флуоксамин продемонстрировал значительное превосходство над плацебо в лечении ОКР как с коморбидной депрессией, так и без нее, причем терапевтический эффект не зависел от тяжести депрессии [23].

Заслуживают внимания результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования эффективности флуоксамина в дозе 50–200 мг в сравнении с плацебо на протяжении десяти недель у детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет с диагнозом «ОКР», соответствующим критериям DSM-III-R.

Средние показатели по шкале обсессивно-компульсивных состояний (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, CY-BOC) у детей, получавших флуоксамин, значительно ($p < 0,05$) отличались от показателей, полученных при приеме плацебо, через первую, вторую, третью, четвертую, шестую и десятую недели. При всех посещениях наблюдалась достоверные ($p < 0,05$) различия между флуоксамином и плацебо по всем показателям вторичных результатов. На основе снижения показателей CY-BOC на 25%, терапевтический ответ отмечен у 42% пациентов, принимавших флуоксамин, по сравнению с 26% детей и подростков, принимавших плацебо. Сорок шесть из 120 рандомизированных пациентов (19 с флуоксамином и 27 с плацебо) досрочно прекратили прием препарата. Нежелательными явлениями, частота которых с поправкой на плацебо превышала 10%, были бессонница и астения [24].

M. Haddad et al. в обобщающем обзоре систематических обзоров и метаанализов оценки эффективности флуоксамина в лечении тревожных расстройств и ОКР на основе сравнения флуоксамина с плацебо или активными компараторами сообщают о значительном превосходстве флуоксамина над плацебо в улучшении симптомов и скорости реакции при ОКР, о превосходстве флуоксамина в снижении тяжести симптомов и улучшении показателей ответа у пациентов с социальным тревожным расстройством, по сравнению с плацебо, и об отсутствии существенных различий в уменьшении симптомов ОКР между флуоксамином и кломипрамином [25].

Комментируя приведенные данные, мы считаем необходимым отметить, что, как об этом уже говорилось выше, флуоксамин переносится значительно лучше кломипрамина (как и любых других ТЦА и других препаратов

первых поколений), и его применение сопряжено со значительно меньшим количеством побочных эффектов и осложнений терапии. Высказанное нами мнение, основанное на собственном клиническом опыте и данных литературы, совпадает с точкой зрения цитируемых ниже авторов.

D.P. Figgitt и K.J. McClellan приводят данные рандомизированных двойных слепых исследований, в соответствии с которыми флуоксамин в дозе 100–300 мг в течение 6–10 нед. значительно уменьшает симптомы ОКР по сравнению с плацебо: терапевтический ответ при назначении флуоксамина и плацебо отмечается в 38–52% и 0–18% случаев соответственно. В лечении ОКР флуоксамин обладает такой же эффективностью, как и кломипрамин, и при этом препарат значительно эффективнее дезипримина¹¹. Поддерживающая терапия флуоксамином может снизить вероятность рецидивов у пациентов с ОКР до 67%. В терапии панического расстройства флуоксамин в дозе меньше 300 мг в течение 6–8 нед. был столь же эффективен, как и имипрамин, и значительно более эффективен, чем плацебо. Кроме того, лечение флуоксамином в дозе 300 мг или в меньших дозах на протяжении не менее восьми недель смягчает симптомы социального тревожного расстройства, ПТСР, патологических азартных игр, навязчивых покупок, трихотилломании, клептомании, дисморфологического расстройства тела, расстройств пищевого поведения и аутизма. В большинстве случаев флуоксамин хорошо переносится; в постмаркетинговых исследованиях тошнота была единственным побочным эффектом, наблюдавшимся меньше чем у 10% пациентов. Авторы сообщают о низком риске суицидального поведения, сексуальной дисфункции и синдрома отмены¹² при лечении флуоксамином [26].

C.L. DeVane полагает, что разработка СИОЗС оказала глубокое влияние на лечение как депрессии, так и тревоги, считает примечательным, что флуоксамин, впервые зарегистрированный для лечения депрессии, в конечном итоге доказывает свою эффективность при лечении всех основных тревожных расстройств, описанных в DSM-IV, и особенно хорошо проявил свою эффективность в лечении ОКР у взрослых и детей.

Противотревожное действие флуоксамина объясняется практически стократным превосходством средства к переносчику серотонина над средством к переносчику норадреналина, весьма умеренным влиянием на нейротрансмиссию дофамина при наиболее высокой среди СИОЗС степенью связывания с σ_1 -рецепторами.

Автор указывает на недавние¹³ исследования, продемонстрировавшие хорошую эффективность при социальном тревожном расстройстве, указывает на недостаточный, но при этом обнадеживающий характер данных о применении флуоксамина в терапии панического расстройства, подчеркивает его значительные преимущества перед бензодиазепинами при повседневном применении, высоко оценивает профиль безопасности флуоксамина

для всех возрастных групп, от детей до людей самых преклонных лет (при том, что наращивание дозы в пожилом возрасте должно производиться очень осторожно) и обосновывает необходимость широкого применения этого СИОЗС в молодом возрасте, на который приходится начало многих психических расстройств. Подчеркивается высокая безопасность флуоксамина при передозировке (даже при одновременной передозировке другими лекарственными средствами) и низкий суицидальный риск, связанный с его применением. Автор указывает на преимущества флуоксамина перед другими СИОЗС в меньшей частоте и выраженности таких побочных эффектов, как сексуальная дисфункция, когнитивные нарушения, ухудшение сна, увеличение массы тела и синдром отмены при прекращении терапии [27].

Как было отмечено выше со ссылкой на руководство C. DeBattista и A.F. Schatzberg [1], избирательность СИОЗС во влиянии на нейротрансмиссию серотонина весьма относительна.

В дополнение к приведенным авторами примерам следует отметить, что флуоксамину свойственна достаточно высокая селективность в воздействии на синаптический транспорт серотонина в сравнении с другими моноамиами [26], но при этом он все же оказывает влияние на другие нейротрансмиттеры, в т. ч. повышает уровень эндогенного мелатонина, лучше других СИОЗС нормализует сон у пациентов с депрессией с восстановлением продолжительности и архитектуры сна. Кроме того, флуоксамин проявляет наиболее высокое среди всех СИОЗС средство к σ_1 -рецепторам, что обеспечивает улучшение когнитивных функций и особые возможности в лечении психотической депрессии и снижение агрессии, включая у пациентов с шизофренией¹⁴.

Хотя все СИОЗС превосходят ТЦА по переносимости и в этом же отношении сопоставимы друг с другом, считается, что флуоксамин безопаснее других антидепрессантов своей группы для пожилых пациентов и пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями [28].

Ретроспективный анализ фармаконадзора с использованием данных системы регистрации побочных эффектов лекарств FDA (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) на основе сообщений о всех нежелательных явлениях каждого из СИОЗС после выхода отдельных препаратов на рынок и вплоть до 30 апреля 2023 г. обнаружил 427 655 негативных отзывов о шести СИОЗС, причем самая высокая частота сообщений о побочных действиях приходится на сертрапалин (n = 967), а самая низкая – на флуоксамин (n = 169), что является безусловным свидетельством высокой переносимости флуоксамина [29].

В качестве одной из наиболее привлекательных фармакологических мишени в поиске новых средств лечения нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона – рассматриваются σ_1 -рецепторы, и определенные терапевтические ожидания в этом отношении связываются с флуоксамином [30].

¹¹ Трициклический антидепрессант, не зарегистрированный в Российской Федерации.

¹² Поскольку антидепрессанты не вызывают зависимости, то, по мнению ряда экспертов, корректнее говорить не о состоянии отмены, а о симптомах раннего прекращения терапии (early therapy discontinuation symptoms).

¹³ Статья датируется 2005 г.

¹⁴ Предполагается также, что благодаря влиянию на σ_1 -рецепторы, наряду с психотропными и нейротропными эффектами, флуоксамин может способствовать снижению давления преднагрузки, что облегчает работу сердца, и это отличает препарат от трициклических антидепрессантов, проявляющих кардиотоксические эффекты.

Флуоксамин рассматривается в качестве многообещающего антидепрессанта для пациентов с рассеянным склерозом, при котором воздействие на σ_1 -рецепторы также сулит определенные терапевтические перспективы [31].

Несмотря на хорошую общую переносимость флуоксамина, следует учитывать его возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами: например, флуоксамин (равно как флуоксетин и пароксетин) подавляет цитохром Р450 (CYP450) и замедляет метаболизм бета-блокаторов, в т. ч. пропранолола и метопропола, что может привести к артериальной гипотензии и брадикардии [5].

В клинике нервных болезней необходимо принимать во внимание риски, связанные с одновременным приемом флуоксамина и тизанидина: флуоксамин подавляет активность фермента CYP1A2, метаболизирующего тизанидин, и может увеличивать концентрацию и продолжительность полужизни тизанидина в плазме, что может повлечь за собой токсическое воздействие тизанидина и осложнения терапии (в частности, значительное снижение систолического давления) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компания Рафарма производит флуоксамин под названием Рокона с наиболее широким среди всех препаратов флуоксамина выбором дозировок и лекарственных форм и оптимальным соотношением между стоимостью и клинической эффективностью.

Обобщая приведенные выше данные, считаем необходимым заключить, что флуоксамин (Рокона) является эффективным антидепрессантом первой линии из категории СИОЗС с некоторыми благоприятными отличиями от других препаратов данной группы, что лежит в основе особых терапевтических возможностей при его назначении в клинической практике как с точки зрения скорости и качества терапевтического ответа и воздействия на отдельные типы депрессии, так и с точки зрения переносимости и безопасности, заметно выделяющий флуоксамин среди других антидепрессантов.

Поступила / Received 08.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025
Принята в печать / Accepted 04.07.2025



Список литературы / References

- DeBattista C, Schatzberg AF. *Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology*. Tenth ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2024. 866 p.
- Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):636–644. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.07.008>.
- Aparicio-Castro E, Candelier-Merlicco A, Santa CM, Villaverde-González R. Association of depression in multiple sclerosis with fatigue, sleep disturbances, disability, and health-related quality of life: Outcomes of a cross-sectional study. *Neurol Perspect*. 2025;5(1):100181. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2024.100181>.
- Martínez-Juárez IE, Gonzalez-Salido J, Colado-Martinez J, Fuentes-Calvo I, Philibert-Rosas S, Velásquez-Coria ER et al. Anxiety and depression in people with epilepsy during and one year after the COVID-19 pandemic. *Epilepsia Open*. 2025;10(1):186–195. <https://doi.org/10.1002/epi4.13097>.
- Coryell W, Zimmerman M. Medications for Treatment of Depression. *MSD Manual*. 2025. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/mood-disorders/medications-for-treatment-of-depression>.
- Nutt DJ. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):123–124. <https://doi.org/10.1177/0269881105051987>.
- Gatecki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80:291–294. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.016>.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. WITHDRAWN: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2006(3):CD001851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001851.pub2>.
- Laux G. Serotonin reuptake inhibitors: Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. In: Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C. (eds) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Springer, Cham; 2021, pp. 1–13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_413-1.
- Беккер РА, Быков ЮВ. Флуоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;21(1):11–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yvkmut>. Bekker RA, Bykov YuV. Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (A literature review). *Psichiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2019;21(1):11–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yvkmut>.
- Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(3):CD006114. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006114.pub2>.
- Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. 998 p.
- Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness. *Drugs*. 1993;46(5):895–924. <https://doi.org/10.2165/00003495-199346050-00008>.
- Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, Koda R, Aoyama H, Tanaka K et al. A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(1):30–35. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837769>.
- Zohar J, Keegstra H, Barrelet L. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(2):113–119. <https://doi.org/10.1002/hup.442>.
- Dieckmann LHJ, Haddad M, Viola TW, Scarante FF, da Silva NR, de Jesus Mari J. An Overview of the Systematic Reviews About the Efficacy of Fluvoxamine on Depression. *Pharmaceuticals*. 2025;18(5):711. <https://doi.org/10.3390/ph18050711>.
- Медведев ВЭ, Кардашян РА, Фролова ВИ. Флуоксамин при лечении расстройств тревожно-депрессивного спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):101–109; <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124061101>. Medvedev VE, Kardashian RA, Frolova VI. Fluvoxamine in the treatment of anxiety-depressive spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(6):101–09. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124061101>.
- Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):471–475. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000177548.28961.e7>.
- Delgado PL, Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord*. 1988;15(1):55–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90009-2](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90009-2).
- Kaur S, Sharma K, Sharma A, Sandha KK, Ali SM, Ahmed R et al. Fluvoxamine maleate alleviates amyloid-beta load and neuroinflammation in 5XFAD mice to ameliorate Alzheimer disease pathology. *Front Immunol*. 2024;15:1418422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1418422>.
- Ahsan H, Ayub M, Irfan HM, Saleem M, Anjum I, Haider I et al. Tumor necrosis factor-alpha, prostaglandin-E2 and interleukin-1 β targeted anti-arthritis potential of fluvoxamine: drug repurposing. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(6):14580–14591. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-23142-1>.
- Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(9):580–583. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0903>.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(1):36–44. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810010038006>.

24. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):222–229. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00017>.
25. Haddad M, Dieckmann LHJ, Viola TW, de Araújo MR, da Silva NR, de Jesus Mari J. The Efficacy of Fluvoxamine in Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Pharmaceuticals*. 2025;18(3):353. <https://doi.org/10.3390/ph18030353>.
26. Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*. 2000;60(4):925–954. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060040-00006>.
27. DeVane CL. Fluvoxamine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(4):287. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568109>.
28. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):482–491. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x>.
29. Zhao Y, Zhang Y, Yang L, Zhang K, Li S. Safety Profile of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Real-World Settings: A Pharmacovigilance Study Based on FDA Adverse Event Reporting System. *Ann Pharmacother*. 2024;58(11):1105–1116. <https://doi.org/10.1177/10600280241231116>.
30. Eskandari K, Bélanger S-M, Lachance V, Kourrich S. Repurposing Sigma-1 Receptor-Targeting Drugs for Therapeutic Advances in Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals*. 2025;18(5):700. <https://doi.org/10.3390/ph18050700>.
31. Hashimoto K. Viewpoints Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for multiple sclerosis. *Brain Behav Immun Health*. 2024;37:100752. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100752>.
32. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(4):331–341. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2003.12.005>.

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 Ave., Moscow, 119602, Russia; aapserbsky@yandex.ru

Влияние стресса на организм человека

Н.В. Пизова¹ , <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

И.Н. Соловьев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1

Резюме

Стресс – это психофизиологическая реакция организма, связанная с нежелательными, сложными обстоятельствами или стрессорами. Воздействие стресса на нервную систему известно уже достаточно давно. Множество исследований подтверждают неблагоприятное воздействие стресса на мозг человека, на функцию иммунной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и других систем организма. Острый стресс относится к кратковременному и адаптивному состоянию. Напротив, хронический стресс является длительным состоянием, которое, как известно, связано с дезадаптивной реакцией, подразумевающей вредное воздействие на организм. В организме есть много систем, которые регулируют уровень стресса, основными из которых являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и вегетативная нервная система. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система реагирует на стрессоры, выделяя кортизол, – вещество, которое подготавливает организм к реакции «борьбы или бегства», и является важным биомаркером стресса. Кортизол в основном связан с психологическим стрессом. Вегетативная нервная система также участвует в возникновении и регуляции острого и хронического стресса. Она регулирует функции организма в ответ на внешние и внутренние стимулы (поддержание гомеостаза организма, включая температуру, уровень сахара в крови и др.). Адреналин, норадреналин и ацетилхолин являются основными нейромедиаторами, высвобождаемыми симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. В отличие от преходящей секреции гормонов стресса при остром стрессе, длительное повышение уровня катехоламинов и глюкокортикоидов не только вызывает психические заболевания, такие как тревожное расстройство и депрессия, но также участвует в развитии многих других заболеваний. Купирование ранних стресс-индуцированных симптомов (тревожных, вегетативных, кардиальных), особенно у лиц с высоким риском, крайне необходимо, поскольку своевременно начатая терапия будет способствовать полному и стойкому решению проблемы.

Ключевые слова: стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, вегетативная нервная система, нервная, иммунная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, эндокринная системы

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ, Соловьев ИН. Влияние стресса на организм человека. *Медицинский совет*. 2025;19(12):73–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of stress on the human body

Natalia V. Pizova¹ , <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

Igor N. Solovyov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Stress is a psychophysiological response generated by the body due to the undesirable, challenging and difficult circumstances or stressors. The stress effects on the nervous system have been known for quite a long time. Numerous studies confirm the adverse effects of stress on the human brain, on the function of the immune, cardiovascular, digestive, endocrine and other body systems. Acute stress refers to a short-term and adaptive state. In contrast, chronic stress is a long-lasting condition known to be related to maladaptive response, implying harmful effects on the body. There are many systems in the body that regulate the level of stress, the main of them include the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-Axis) and the autonomic nervous system (ANS). The HPA axis reacts to stressors by secreting cortisol, a chemical that prepares the body for fight or flight response and is a significant biomarker for stress. Cortisol is mostly associated with psychological stress. The ANS also contributes to acute and chronic stress generation and regulation. It regulates bodily functions in response to external and internal stimuli (maintenance of body homeostasis including temperature, blood sugar levels, etc.). Adrenaline, noradrenaline, and acetylcholine are the prime neurotransmitters released by the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS. Unlike the transient secretion of stress hormones during acute stress, the long-term elevation of catecholamines and glucocorticoids causes not only mental disorders such as anxiety disorder and depression, but also contributes to the development of many other diseases. Relief of early stress-induced (anxiety, autonomic, cardiac) symptoms, especially in high-risk individuals, is highly important, as timely initiation of therapy will make it possible to achieve a complete and lasting solution to the problem.

Keywords: stress, hypothalamic-pituitary-adrenal system, autonomic nervous system, nervous, immune, cardiovascular, digestive, and endocrine systems

For citation: Pizova NV, Pizov AV, Solovyov IN. Effects of stress on the human body. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-273>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Стресс имеет растущую распространенность в современном обществе, достигая 29,6% среди населения в целом [1], а его вредные последствия для здоровья многочисленны на индивидуальном и общественном уровнях [2]. Стресс все чаще признается в качестве существенного фактора, способствующего психическим и физиологическим расстройствам в современном обществе. Стресс оказывает значительное влияние на здоровье, не только способствуя развитию болезней, но и создавая существенную нагрузку на систему здравоохранения. Стресс может вызывать развитие таких состояний, как сердечно-сосудистые заболевания, рак, нарушения иммунной системы, посттравматическое стрессовое расстройство, большое депрессивное расстройство, снижение когнитивных функций, психотические расстройства и зависимости. В Европе на психические расстройства, в первую очередь депрессивные и тревожные расстройства, приходится более 60% социальных и экономических затрат. Депрессия развивается в ответ на повседневные стрессоры, как большие, так и незначительные. По данным Всемирной организации здравоохранения, хронические заболевания, вызванные стрессом, являются основной причиной смертности в развитых странах [3].

Стресс – это естественная и физиологическая реакция на сложные или угрожающие обстоятельства, которая способствует адаптации организма и увеличивает шансы на выживание. Основными путями, активируемыми стрессом, являются вегетативная нервная система (ВНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС). ВНС реагирует быстро, в течение нескольких секунд, после стрессовой ситуации, в то время как ГГНС участвует в длительной реакции. Во время острого стрессовых переживаний (кратковременного стресса) у людей вступает в действие т. н. реакция «бей или беги», характеризующаяся высвобождением химических веществ, таких как гормоны и катехоламины, которые способствуют изменениям в поведении, сердечно-сосудистых функциях, эндокринной и метаболической системах, а также в иммунном ответе для поддержания гомеостаза. С другой стороны, когда происходит повторение стрессовых реакций, описанные выше физиологические изменения приводят к дезадаптивной реакции на стресс [4].

Человеческий организм постоянно реагирует на внутренние и внешние стрессоры, обрабатывая эти стимулы и вызывая реакцию на основе воспринимаемого уровня угрозы. Индивидуальная реакция на стресс и возникающие в результате этого расстройства зависят от многочисленных факторов, таких как генетическая предрасположенность, интенсивность стресса,

восприимчивость к стрессу, нейронная обработка и последующие компенсаторные корректировки, социальная среда, стратегии преодоления, а также длительность воздействия стрессора [5].

СТРЕСС И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

На протяжении нескольких десятилетий ученые изучают влияние стресса на нервную систему. Некоторые исследования показали, что стресс оказывает множество воздействий на нервную систему человека и может вызывать структурные изменения в различных частях мозга [6]. Хронический стресс в фундаментальных исследованиях в области нейробиологии был связан с нарушениями нейропластичности, атрофией нейронов и потерей синапсов в префронтальной коре и гиппокампе [7]. Эти структурные изменения приводят к различиям в реакции на стресс, познании и памяти [6].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что длительное воздействие хронического стресса приводит к различным метаболическим нарушениям [8]. В качестве примера можно привести тот факт, что хронический стресс приводит к увеличению лизофосфатидэтаноламина и уменьшению сфингомиелина, что нарушает метаболизм фосфолипидов и сфинголипидов в мозге крыс [9]. Хронический стресс также снижает уровень гиппокампальных метаболитов серина и треонина и усугубляет когнитивные нарушения у мышей APP/PS1 [10].

Конечно, количество и интенсивность изменений различны в зависимости от уровня стресса и продолжительности стресса [6]. Однако в настоящее время очевидно, что стресс может вызывать структурные изменения в головном мозге с долгосрочными последствиями для нервной системы [11].

Память определяется как способность удерживать воспринимаемую и/или усвоенную информацию. Выделяют кратковременную и долговременную память. Кратковременная память, обычно делящаяся до 1 мин, временно хранит ограниченное количество информации, которая затем применяется для выполнения когнитивной задачи в процессе, известном как рабочая память [12]. Долговременная память удерживает информацию от нескольких часов до нескольких лет. Формирование долговременных воспоминаний, позволяющих организму извлечь пользу из предыдущего опыта и правильно адаптироваться к раздражителям, имеет важное значение для выживания. С точки зрения основных биологических механизмов кратковременная и долговременная память различаются [12]. Кратковременная память зависит от функции лобных и теменных долей, в то время как долговременная память зависит от работы разных отделов головного мозга [13]. Тем не менее общая функция памяти и преобразование кратковременной памяти в долговременную

зависят от функционирования гиппокампа – области мозга, которая имеет самую высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов, а также представляет собой самой высокий уровень реакции на стресс [14].

Результаты прошлых исследований продемонстрировали влияние стресса на процесс памяти [15]. Различные исследования показали, что стресс может вызывать функциональные и структурные изменения в гиппокампе. Эти структурные изменения включают атрофию и нарушения нейрогенеза [16]. Хронический стресс и, как следствие, повышение кортизола в плазме крови приводит к уменьшению количества дендритных ветвей и нейронов, а также к структурным изменениям в синаптических окончаниях и снижению нейрогенеза в ткани гиппокампа [14]. Высокие концентрации гормонов стресса могут вызывать нарушения декларативной памяти – это тип памяти, где хранится информация, которую человек потенциально может изложить, рассказать [16].

Неблагоприятное воздействие длительного стресса на исполнительные функции хорошо известно [6, 17]. Метаанализы влияния стресса на исполнительные функции выявили значительные нарушения рабочей памяти, когнитивной гибкости и когнитивного торможения [18, 19].

Исследования на здоровых людях в целом подтверждают эти теории, при этом большинство из них пришло к выводу, что физические, психологические и фармакологические стрессоры ухудшают показатели рабочей памяти [18, 19]. Влияние острых стрессоров на когнитивное торможение менее хорошо изучено, чем влияние на рабочую память, но данные свидетельствуют о том, что острые стрессоры могут усиливать ингибирование реакции и ухудшать когнитивное торможение [19]. Влияние острых стрессоров на когнитивную гибкость изучалось меньше всего в области исполнительных функций. Тем не менее есть данные, свидетельствующие о том, что острые стрессоры ухудшают когнитивную гибкость [19]. Влияние острых стрессоров на когнитивную гибкость, по-видимому, частично опосредовано ослаблением активности префронтальной коры [20] и модулируется активацией симпатической нервной системы, а не кортизолом [21].

Между стрессом и вниманием существует двунаправленная связь. Во-первых, стресс модулирует распределение внимания, а воздействие острых стрессоров может повысить бдительность и внимание [22]. Однако хронический стресс или высокая тревожность могут ухудшить контроль внимания и требуют большего распределения когнитивных ресурсов для выполнения задач [23].

СТРЕСС И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Взаимосвязь между стрессом и иммунной системой рассматривается на протяжении десятилетий. Связь стресса и реакции иммунной системы заключалась в том, что люди, находящиеся в состоянии стресса, чаще имеют ослабленную иммунную систему и, как следствие, чаще болеют. Организм инстинктивно реагирует на внешние раздражители, увеличивая энергетический метаболизм и инициируя иммунные реакции при получении сигналов стресса.

Взаимосвязь между стрессом и иммунитетом динамична и многогранна. Стресс может значительно изменить функционирование иммунной системы, влияя как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. Реакция организма на стресс в первую очередь опосредована нейроэндокринными путями, которые, в свою очередь, модулируют иммунную функцию. Понимание механизмов этого взаимодействия имеет решающее значение для выяснения того, как хронический и острый стресс могут предрасполагать людей к заболеваниям [24].

Хронический стресс имеет тенденцию функционально подавлять многие аспекты иммунной системы человека [25]. Выявлено, что концентрация норадреналина в плазме крови, которая увеличивается после индукционного стресса, имеет обратную зависимость с иммунной функцией фагоцитов и лимфоцитов [26].

В ряде исследований было показано, что хронический стресс подавляет различные защитные иммунные реакции, включая Т-клетки, естественные клетки-киллера и макрофаги [27]. Например, повышенное содержание катехоламинов, вызванное социальной дезорганизацией, подавляет пролиферацию CD8 Т-клеток, а также выработку макрофагами интерферона-гамма (ИФН- γ) в мышевой модели рака молочной железы [28]. Депрессия и тревога подавляют естественную цитотоксичность клеток-киллеров и выработку Т-клеточных цитокинов у пациентов с раком яичников [29]. Кроме того, хронический стресс увеличивает количество иммуносупрессивных клеток, включая регуляторные Т-клетки, регуляторные В-клетки и опухоль-ассоциированные макрофаги [27]. Недавние исследования показали, что хронический стресс играет разнообразную роль в прогрессировании рака, способствуя пролиферации клеток, геномной нестабильности, метастазированию, подавлению иммунитета и метаболическим нарушениям. Нарушение регуляции этих биологических процессов способствует развитию опухоли, что приводит к неблагоприятному прогнозу [30]. Например, последние доклинические данные свидетельствуют о том, что хронический стресс активирует способствующую развитию опухоли аутофагию, которая усиливает пролиферацию и метастазирование при раке желудка [31].

Исследования показали, что ежегодно среди молодых людей в возрасте 20–39 лет происходит около одного миллиона новых случаев заболевания раком [32], и они частично объясняются стрессом. Взаимосвязь между хроническим стрессом и раком вызывает все более широкий интерес и беспокойство в медицинском сообществе. Многие учёные провели исследования взаимосвязи между стрессом и такими видами рака, как рак молочной железы [33], желудка [31], легких [34] и кожи [35], и обнаружили доказательства, указывающие на то, что хронический стресс может вызывать онкогенез и способствовать развитию рака.

СТРЕСС И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Чрезмерный стресс не только увеличивает риск психических нарушений, но может вызывать различные заболевания, в т. ч. и расстройства пищеварительной системы [36]. Более того, возникновение и развитие психических

заболеваний тесно связаны с нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта; оба заболевания характеризуются высокой степенью коморбидности [37]. Чрезмерный уровень стресса увеличивает риск кишечной инфекции, синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника и др. [38, 39]. Эти данные свидетельствуют о том, что существует прямая связь между здоровьем кишечника и расстройствами, связанными со стрессом. Стресс также нарушает популяцию микроорганизмов кишечника [40]. Например, стресс снижает количество бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике [41].

Стресс и гомеостаз кишечника в первую очередь связаны через ось «кишечник – мозг», которая включает нейроэндокринно-иммунные регуляторные сети, играющие важную роль в реакциях на стресс [42]. Кортикотропин-рилизинг-фактор является ключевым нейромедиатором ГГНС. Активация ГГНС нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса, основного места синтеза кортикотропин-рилизинг-фактора, запускает стрессорную реакцию, вызывая высвобождение адренокортикотропного гормона, который дополнительно стимулирует высвобождение глюкокортикоидов надпочечников, таких как кортизол и кортикостерон [43]. В исследованиях было обнаружено повышенное содержание глюкокортикоидов в сыворотке крови пациентов с синдромом раздраженного кишечника [44].

Хотя кортикотропин-рилизинг-фактор в основном вырабатывается в гипоталамусе, было выявлено, что он также вырабатывается в клетках слизистой оболочки толстой кишки вблизи основания кишечных крипт, и его локальное высвобождение как в обычных, так и в стрессовых условиях вызывает дисфункцию барьера толстой кишки и последующую транслокацию бактерий [45]. Кроме того, глюкокортикоиды модулируют кишечное воспаление и иммунные реакции. Гиперплазия и активация тучных клеток, инфильтрация нейтрофилами и макрофагами, а также повышение активности миелопероксидазы также происходят в слизистой оболочке в ответ на стресс. Эти данные свидетельствуют о том, что хронический стресс вызывает воспаление кишечника [36].

Нарушение барьера толстой кишки обычно лежит в основе стресс-индуцированных нарушений гомеостаза кишечника. Острый стресс изменяет макромолекулярный транспорт через кишечный эпителий. Стресс также может вызывать повреждение кишечного эпителия с последующей потерей барьерной функции. Стресс увеличивает высвобождение фактора роста нервов (NGF) из тучных клеток кишечника и экспрессию NGF в слизистой оболочке кишечника, что приводит к изменению кишечной проницаемости [36].

Существуют убедительные доказательства взаимодействия между стрессом и микробиомом кишечника. Хронический стресс был связан с уменьшением количества и разнообразия кишечного микробиома [46].

СТРЕСС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основным бременем болезней во всем мире. За последние 5–10 лет объединение нескольких наборов данных в «мегаисследования» ускорило прогресс

в исследованиях стресса как фактора риска и прогностического фактора ССЗ. Стресс во взрослом возрасте играет важную роль в качестве триггера заболевания у людей, которые уже имеют высокую нагрузку атеросклеротическими бляшками, а также в качестве определяющего фактора прогноза и исхода у людей с уже существующими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями [47]. Выявлено, что каждое дополнительное стрессовое жизненное событие было связано с увеличением на 15% вероятности возникновения ССЗ [48]. Взаимосвязь стресса и развития ССЗ привлекла внимание международных обществ кардиологов. В результате в европейских рекомендациях по профилактике ССЗ было указано, что у лиц с признанным высоким риском или с уже установленными ССЗ стресс следует рассматривать (предлагаемая формулировка для использования в классе рекомендаций IIa) в качестве фактора риска [49].

Психологический стресс вызывает различные изменения в организме с целью поддержания гомеостаза, в т. ч. изменения в кроветворении и гемостазе. В частности, вызванная стрессом гиперактивация вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может вызывать клеточные и молекулярные изменения тромбоцитов, факторов свертывания, функции эндотелия, окислительно-восстановительного баланса, повышая риск ССЗ [4]. Исследования показали, что психический стресс активирует симпатическую нервную систему, что может вызвать ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, включая повышение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений [50]. Симпатическая нервная система вносит существенный вклад в развитие гипертонической болезни. При хроническом стрессе уровень адреналина, норадреналина и дофамина в плазме крови быстро увеличивается [51].

В исследовании MILIS эмоциональное расстройство было идентифицировано как фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ) [52], а результаты другого метаанализа показали, что сильные эмоции увеличивают риск ИМ примерно в 4,7 раза [53]. Кроме того, как острый, так и хронический стресс независимо связаны с венозной тромбоэмболией [54].

В Копенгагенском исследовании выявлена связь между количеством стрессовых жизненных событий во взрослом возрасте и инсультом [55]. В двух недавних исследованиях – в Инициативе по охране здоровья женщин, в котором оценивались стрессовые жизненные события прошлого года, и в Многоэтническом исследовании атеросклероза, в котором оценивались стрессовые жизненные события продолжительностью более 6 мес., стрессовые жизненные события были связаны как с ИБС, так и с инсультом [56, 57].

Большее количество стрессовых жизненных событий способствует развитию атеросклероза [58]. Во-первых, рецидивирующий стресс может вызвать симпатическую дисрегуляцию и дисрегуляцию ГГНС, что может привести к усилению воспаления, эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге к атеросклерозу. Хронический стресс может снижать выработку оксида азота и вызывать физиологические и биологические изменения кровеносных сосудов, что

приводит к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклеротических бляшек [50]. Во-вторых, хроническое воздействие стресса способно спровоцировать атерогенное поведение, включая курение и злоупотребление алкоголем, высокое потребление жиров и углеводов, а также отсутствие физической активности [48].

СТРЕСС И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Острый и хронический психический стресс могут вызывать эндокринные и/или гормональные нарушения. Краткосрочные метаболические реакции на повышение уровня норадреналина и адреналина включают повышение уровня глюкозы (повышение резистентности к инсулину, увеличение гликогенолиза печени и усиление печеночного глюконеогенеза) и увеличение липолиза жировой ткани [58, 59]. Эндокринная реакция на длительный/хронический стресс включает в себя повышенное высвобождение гормонов стресса, таких как кортиcotропин-рилизинг-гормон, адренокортикотропный гормон и кортизол [60]. Метаболическая реакция на повышение кортизола может включать повышение резистентности к инсулину и усиление печеночного глюконеогенеза, приводящее к гипергликемии (т.е. преддиабету или сахарному диабету) [60].

В систематический обзор проспективных когортных исследований в 2014 г. было включено тридцать девять исследований, в которых изучалась связь между психосоциальным дистрессом и метаболическим синдромом (МС). Что касается четырех элементов метаболического синдрома (вес, дислипидемия, сахарный диабет и гипертония), хронический психосоциальный дистресс был мощным предиктором их развития [61]. Метаанализ 30 исследований в 2019 г. продемонстрировал, различается ли связь между психологическим дистрессом и МС по источникам стресса, и показал, что стрессоры имеют разные эффекты, в т.ч. профессиональный стресс с самой сильной связью (ОШ = 1,692, Р = 0,004) [62].

Стресс может влиять на развитие МС прямо или косвенно. Потенциальный механизм прямой связи включает нарушение регуляции симпатической системы и ГГНС. Воспаление является еще одним предполагаемым прямым механизмом. Стресс может косвенно способствовать развитию МС, поскольку люди начинают курить, потребляют большое количество высококалорийной и нездоровой пищи. Кроме того, стресс может увеличить вероятность развития расстройства настроения и депрессии, которые являются факторами риска ССЗ [63].

Заедание стресса или эмоциональное питание – это дезадаптивная поведенческая реакция на стресс. В то время как некоторые люди могут недоедать и/или терять вес в стрессовых условиях, примерно 70% людей склонны переедать и/или набирать вес в ответ на стресс. Стressовое питание также обычно включает в себя употребление калорийных и очень вкусных продуктов, также известных как «комфортная пища». В сочетании с переизбыtkом пищи и современным сидячим образом жизни стрессовое питание играет важную роль в непреднамеренном наборе веса, метаболическом здоровье и продолжающейся эпидемии ожирения [64].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Для предотвращения хронизации ранних стрессовых реакций, особенно у лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, эндокринных, желудочно-кишечных и других заболеваний, необходима своевременно начатая терапия. Современные вмешательства для управления стрессом включают фармакологическое лечение, когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, контролируемую физическую активность и другие методы [65]. В современных условиях широко применяются препараты с противотревожным и седативным эффектами, к которым в первую очередь относятся транквилизаторы, антидепрессанты и комбинированные препараты, включающие в т. ч. растительные компоненты. В России широким спросом у населения традиционно пользуются растительные препараты безрецептурного отпуска [66].

Среди растительных препаратов противотревожным эффектом обладает Валокордин®, комбинированное лекарственное средство, терапевтическое действие которого обусловлено фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав. В состав препарата Валокордин® входят фенобарбитал (18,4 мг/мл), этилбромизовалерианат (18,4 мг/мл), а также мятое и хмлевое масло. Этилбромизовалерианат регулирует состояние ЦНС, помогает человеку преодолеть приступы паники, тревоги, страха, способствует снятию чрезмерной эмоциональной возбудимости [67]. В целом действие препарата направлено на состояние возбуждения, сопровождающееся выраженными вегетативными реакциями [68]. Валокордин® уменьшает возбудимость адренергических и холинергических структур, оказывает седативное влияние на гипоталамус. Данный препарат в стрессовой ситуации является вегетативным и стрессогенным корректором [69]. Врачи различных специальностей давно применяют Валокордин® для симптоматического лечения вегетативной дисфункции при стрессогенных ситуациях. Использование этого препарата в составе комплексной терапии может быть эффективным при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом [67]. Так, В.А. Куташов при наблюдении за пациентами в возрасте $26,5 \pm 3,5$ года, находящимися в условиях профессионального стресса (учителя начальных классов, медицинские сестры), показал, что курс препарата Валокордин® по 15 капель 3 раза в день в течение 3 нед. показал положительный эффект, который сохранялся через 6 мес. у 88,3% пациентов, через 9 мес. – у 61,1% пациентов и через 12 мес. – у 49,9% пациентов [67]. Л.Р. Кадырова с соавт. привели пример эффективного применения препарата Валокордин® в ежедневной дозировке по 30 капель 2 раза в день до еды в течение 4 нед. у пациентки 62 лет с диагнозом «другие невротические расстройства» (F48), сопутствующий диагноз «гипертоническая болезнь, хронический гастрит вне стадии обострения» [70]. М.Е. Bakkali et al. показали эффективность курсового приема небольших доз фенобарбитала в течение 3 мес. в отношении коррекции симпатической гиперактивности у пациентов с маскированной артериальной гипертензией [71].

Показаниями к назначению препарата Валокордин® служат функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в т. ч. кардиалгия, синусовая тахикардия); неврозы, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом; бессонница (затруднение засыпания); состояния возбуждения, сопровождающиеся выраженным вегетативными реакциями. Препарат принимают внутрь, до еды, с небольшим количеством жидкости. Доза устанавливается индивидуально. Взрослым – по 22–30 капель 3 раза/сут. Необходимо учитывать, что одновременное применение с нейролептиками и транквилизаторами усиливает, а со стимуляторами ЦНС – ослабляет действие каждого из компонентов препарата¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стресс может оказывать как положительное, так и негативное влияние на организм. В большинстве случаев негативное влияние стресса заслуживает более пристального внимания со стороны многих

¹ Валокордин® (Valocordin). Режим доступа: https://www.vida.ru/drugs/valocordin_16288

специалистов из-за его роли в развитии различных патологических состояний и заболеваний. Разнообразные факторы, например гормоны, нейроэндокринные медиаторы, пептиды и нейротрансмиттеры, участвуют в реакции организма на стресс. Из-за стресса происходит нарушение функционирования различных систем организма, особенно если стресс сильный, длительный или повторяющийся. Медицинское сообщество должно лучше понимать ту важную роль, которую стресс может играть при различных заболеваниях, а затем лечить пациента, используя как фармакологические (лекарства и/или нутрицевтики), так и немедикаментозные (изменение образа жизни, ежедневные физические упражнения, здоровое питание и программы снижения стресса) терапевтические вмешательства. Для врача, проводящего лечение стресса, важен тот факт, что все люди по-разному реагируют на стресс, поэтому конкретная стратегия лечения или вмешательство должны быть индивидуальными.



Поступила / Received 03.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2025

Принята в печать / Accepted 26.06.2025

Список литературы / References

- Calpe-Lopez C, Martínez-Caballero MA, García-Pardo MP, Aguilar MA. Resilience to the effects of social stress on vulnerability to developing drug addiction. *World J Psychiatry*. 2022;12(1):24–58. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i1.24>.
- Pickering G, Noah L, Pereira B, Goubayon J, Leray V, Touron A et al. Assessing brain function in stressed healthy individuals following the use of a combination of green tea, Rhodiola, magnesium, and B vitamins: an fMRI study. *Front Nutr*. 2023;10:1211321. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1211321>.
- Shchastlyyyi AY, Antonenko SV, Telegeev GD. Comprehensive Review of Chronic Stress Pathways and the Efficacy of Behavioral Stress Reduction Programs (BSRPs) in Managing Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(8):1077. <https://doi.org/10.3390/ijerph21081077>.
- Sandrin I, Ieraci A, Amadio P, Zarà M, Barbieri SS. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7818. <https://doi.org/10.3390/ijms21217818>.
- Arbørst D, Bitterlich N, Alteheld B, Rösler D, Metzner C, Siener R. Coping Strategies Influence Cardiometabolic Risk Factors in Chronic Psychological Stress: A Post Hoc Analysis of A Randomized Pilot Study. *Nutrients*. 2021;14(1):77. <https://doi.org/10.3390/nu14010077>.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>.
- Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):530–543. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x>.
- Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
- Oliveira TG, Chan RB, Bravo FY, Miranda A, Silva RR, Zhou B et al. The impact of chronic stress on the rat brain lipidome. *Mol Psychiatry*. 2016;21(1):80–88. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.14>.
- Han B, Wang JH, Geng Y, Shen L, Wang HL, Wang YY, Wang MV. Chronic stress contributes to cognitive dysfunction and hippocampal metabolic abnormalities in APP/PS1 mice. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(5):1766–1776. <https://doi.org/10.1159/000471869>.
- Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci*. 2007;25(10):3109–3114. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05560.x>.
- Squire LR, Dede AJ. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(3):a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>.
- Wood ER, Dudchenko PA, Robitsek RJ, Eichenbaum H. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*. 2000;27(3):623–633. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00071-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00071-4).
- 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>.
- Ghodrat M, Sahraei H, Razjouyan J, Meftahi G. Effects of a saffron alcoholic extract on visual short-term memory in humans: a psychophysical study. *Neurophysiology*. 2014;46:247–253. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11062-014-9436-3>.
- Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res*. 2001;127(1-2):137–158. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00361-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00361-8).
- Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):410–422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>.
- Girotti M, Adler SM, Bulin SE, Fuchich EA, Paredes D, Morilak DA. Prefrontal cortex executive processes affected by stress in health and disease. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2018;85:161–179. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.004>.
- Shields GS, Szazma MA, Yonelinas AP. The effects of acute stress on core executive functions: a meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:651–668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>.
- Kalia V, Vishwanath K, Knauf K, Vellen BV, Luebke A, Williams A. Acute stress attenuates cognitive flexibility in males only: an fNIRS examination. *Front Psychol*. 2018;9:2084. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02084>.
- Marko M, Riečanský I. Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress. *Cognition*. 2018;174:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.02.004>.
- Chajut E, Algorn D. Selective attention improves under stress: implications for theories of social cognition. *J Pers Soc Psychol*. 2003;85(2):231–248. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.2.231>.
- Shi R. A meta-analysis of the relationship between anxiety and attentional control. *Clin Psychol Rev*. 2019;72:101754. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2019.101754>.
- Xu J, Wang B, Ao H. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. *Front Endocrinol*. 2025;16:1448750. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1448750>.
- Matzner P, Sandbank E, Neeman E, Zmora O, Gottumukkala V, Ben-Eliyahu S. Harnessing cancer immunotherapy during the unexploited immediate perioperative period. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):313–326. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0319-9>.
- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):617–625. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(04)01597-9).
- Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. 2019;125(9):1417–1431. <https://doi.org/10.1002/cncr.31943>.
- Muthuswamy R, Okada NJ, Jenkins FJ, McGuire K, McAuliffe PF, Zeh HJ et al. Epinephrine promotes COX-2-dependent immune suppression in myeloid cells and cancer tissues. *Brain Behav Immun*. 2017;62:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.008>.

29. Lutgendorf SK, Lamkin DM, DeGeest K, Anderson B, Dao M, McGinn S et al. Depressed and anxious mood and T-cell cytokine expressing populations in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):890–900. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.012>.
30. Cui B, Peng F, Lu J, He B, Su Q, Luo H et al. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain Behav Immun*. 2021;93:368–383. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.005>.
31. Zhi X, Li B, Li Z, Zhang J, Yu J, Zhang L, Xu Z. Adrenergic modulation of AMPK-dependent autophagy by chronic stress enhances cell proliferation and survival in gastric cancer. *Int J Oncol*. 2019;54(5):1625–1638. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4753>.
32. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1579–1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30677-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30677-0).
33. Cui B, Luo Y, Tian P, Peng F, Lu J, Yang Y et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1030–1046. <https://doi.org/10.1172/JCI121685>.
34. Jang HJ, Boo HJ, Lee HJ, Min HY, Lee HY. Chronic stress facilitates lung tumorigenesis by promoting exocytosis of IGF2 in lung epithelial cells. *Cancer Res*. 2016;76(22):6607–6619. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0990>.
35. Saul AN, Oberyszyn TM, Daugherty C, Kusewitt D, Jones S, Jewell S et al. Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(23):1760–1767. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji401>.
36. Zhang H, Wang Z, Wang G, Song X, Qian Y, Liao Z et al. Understanding the Connection between Gut Homeostasis and Psychological Stress. *J Nutr*. 2023;153(4):924–939. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.026>.
37. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(6):861–869. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.861>.
38. Bailey MT, Dowd SE, Parry NMA, Galley JD, Schauer DB, Lyte M. Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun*. 2010;78(4):1509–1519. <https://doi.org/10.1128/IAI.00862-09>.
39. Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C et al. A microbial signature of psychological distress in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2018;80(8):698–709. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000630>.
40. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, Mccue T et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>.
41. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):414–421. <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00009>.
42. Karling P, Norrback KF, Adolfsson R, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms are associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in healthy individuals. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1294–1301. <https://doi.org/10.1080/00365520701395945>.
43. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):263–267. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.026>.
44. Xu C, Lee SK, Zhang D, Frenette PS. The gut microbiome regulates psychological-stress-induced inflammation. *Immunity*. 2020;53(2):417–428. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.025>.
45. Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(3):G452–G459. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90210.2008>.
46. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural and functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome and host. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:217–227. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.001>.
47. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>.
48. Berntson G, Patel JS, Stewart JC. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by lifetime depressive disorder. *J Psychosom Res*. 2017;99:149–154. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.008>.
49. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>.
50. Meng LB, Zhang YM, Luo Y, Gong T, Liu DP. Chronic Stress A Potential Suspect Zero of Atherosclerosis: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:738654. <https://doi.org/10.3389/fcm.2021.738654>.
51. Imperatore R, Palomba L, Cristina L. Role of orexin-A in hypertension and obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):34. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0729-y>.
52. Tofler GH, Stone PH, MacLure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am J Cardiol*. 1990;66(1):22–27. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90279-K](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90279-K).
53. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1404–1410. <https://doi.org/10.1093/euherj/eu033>.
54. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: A qualitative study in the community. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024805. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024805>.
55. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(1):113–118. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283359c18>.
56. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, Coday M, Daviglus ML, Denburg NL et al. Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000687. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000687>.
57. Kershaw KN, Diez Roux AV, Bertoni A, Carnethon MR, Everson-Rose SA, Liu K. Associations of chronic individual-level and neighbourhood-level stressors with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(2):136–141. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204217>.
58. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol*. 2021;82(3-4):193–197. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012>.
59. Ouakinin SRS, Barreira LC, Gois CJ. Depression and obesity: integrating the role of stress, neuroendocrine dysfunction and inflammatory pathways. *Front Endocrinol*. 2018;9:431. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00431>.
60. Yau YH, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(3):255–267. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126546>.
61. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect*. 2014;3(2):R55–R80. <https://doi.org/10.1530/ec-14-0031>.
62. Kuo WC, Bratzke LC, Oakley LD, Kuo F, Wang H, Brown RL. The association between psychological stress and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(11):1651–1664. <https://doi.org/10.1111/obr.12915>.
63. Roohafza H, Heidari D, Talaei M, Nouri F, Khani A, Sarrafzadegan N, Sadeghi M. Are different perceived stressors associated with metabolic syndrome: longitudinal cohort study of adults in central Iran. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(2):1715–1721. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01304-3>.
64. Goens D, Virzi NE, Jung SE, Rutledge TR, Zarrinpar A. Obesity, Chronic Stress, and Stress Reduction. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52(2):347–362. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.03.009>.
65. Orr E, Arbel T, Levy M, Sela Y, Weissberger O, Liran O, Lewis J. Virtual reality in the management of stress and anxiety disorders: A retrospective analysis of 61 people treated in the metaverse. *Heliyon*. 2023;9(7):e17870. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17870>.
66. Пизова НВ, Гизов АВ. Острые стресс-индуцированные состояния в общей практике. *Медицинский совет*. 2023;17(21):89–94. <https://doi.org/10.21518/ms2023-432>.
67. Пизова НВ, Гизов АВ. Острые стресс-индуцированные состояния в общей практике. *Медицинский совет*. 2023;17(21):89–94. <https://doi.org/10.21518/ms2023-452>.
68. Кугашов ВА. Современный подход к терапии вегетативных расстройств. *Медицинский совет*. 2018;18(92–95). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
69. Кутасов ВА. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditinskiy Sovet*. 2018;18(92–95). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
70. Прожерина Ю, Широкова И. Первая помощь при нервозности и переизбытке. *Ремедиум*. 2020;1(3):38–39. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-1-2-38-39>.
71. Прожерина Ю, Широкова И. First aid for nervousness and overexcitement. *Remedium*. 2020;1(3):38–39. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-1-2-38-39>.
72. Трухан ДИ, Иванова ДС. Неблагоприятные кардиологические и неврологические реакции, связанные с авиаперелетами, и возможность их фармакологической коррекции. *Медицинский совет*. 2024;18(16):127–133. <https://doi.org/10.21518/ms2024-410>.
73. Трухан ДИ, Иванова ДС. Adverse cardiological and neurological reactions

- associated with air traffic and the possibility of their pharmacological correction. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(16):127–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-410>.
70. Кадырова ЛР, Губеев БЭ, Рахматуллина ЭФ. Возможности лечения ситуационной тревожности в практике невролога. *Медицинский совет*. 2023;17(21):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-413>.
- Kadyrova LR, Gubeev BE, Rakhmatullina EF. Treatment options for situational anxiety in the neurology physician practice. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(21):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-413>.
71. Bakkali ME, Aboudrar S, Dakka T, Benjelloun H. Autonomic dysregulation and phenobarbital in patients with masked primary hypertension. *Helijon*. 2020;6(1):e03239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03239>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.В. Пизова**

Написание текста – **Н.В. Пизова**

Сбор и обработка материала – **Н.В. Пизова, А.В. Пизов, И.Н. Соловьев**

Обзор литературы – **Н.В. Пизова, А.В. Пизов**

Анализ материала – **Н.В. Пизова, А.В. Пизов**

Редактирование – **Н.В. Пизова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.В. Пизова, А.В. Пизов, И.Н. Соловьев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Nataliia V. Pizova**

Text development – **Nataliia V. Pizova**

Collection and processing of material – **Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov, Igor N. Solovyov**

Literature review – **Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov**

Material analysis – **Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov**

Editing – **Nataliia V. Pizova**

Approval of the final version of the article – **Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov, Igor N. Solovyov**

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры методики преподавания естественно-математических дисциплин в начальной школе, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; giper75@mail.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Methods of Teaching Natural Sciences and Mathematics in Primary Schools, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D.Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru

Igor N. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; giper75@mail.ru

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона

С.П. Бордовский¹, sbordoche@gmail.com, Р.Т. Муртазина¹, С.С. Андреев², Т.О. Мейнова¹, Ю.И. Горлова¹, А.Д. Таранова¹, В.Д. Котенко¹, О.О. Зинченко², С.С. Муравьева¹, К.В. Шевцова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20

Резюме

Болезнь Паркинсона относится к числу наиболее распространенных нейродегенеративных патологий, проявляющихся прогрессирующими двигательными и когнитивно-аффективными нарушениями. В условиях глобального старения населения распространность патологии продолжает неуклонно расти, что создает значительную медико-социальную нагрузку на системы здравоохранения и определяет актуальность поиска новых терапевтических подходов. В качестве дополнительного метода лечения болезни Паркинсона используется транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ) для уменьшения моторных и немоторных проявлений. Проведены рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы и систематические обзоры по оценке эффективности ТСПТ при болезни Паркинсона. Клинические исследования демонстрируют значительный потенциал ТСПТ в отношении коррекции двигательных нарушений с акцентом на симптомы гипокинезии, постуральной неустойчивости, нарушения походки, а также когнитивной сферы, где наиболее выраженные положительные изменения отмечаются в области исполнительных функций и рабочей памяти. Дополнительно наблюдается положительное влияние на аффективную сферу, проявляющееся в достоверном уменьшении депрессивной симптоматики по стандартизованным шкалам оценки. Кроме того, получены убедительные доказательства нормализующего действия на архитектуру сна, включая улучшение его продолжительности и качества, что имеет особое значение для пациентов с сопутствующими нарушениями сна. В целом ТСПТ представляет собой перспективное направление в комплексной терапии болезни Паркинсона, демонстрируя хороший профиль безопасности и широкий спектр терапевтических эффектов. Наибольшая клиническая эффективность достигается при использовании оптимизированных протоколов стимуляции в сочетании с другими методами реабилитации. Перспективы дальнейшего исследования связаны с разработкой персонализированных подходов и углубленным изучением долгосрочных эффектов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, транскраниальная стимуляция постоянным током, нейромодуляция, неинвазивная стимуляция, нейропластичность, двигательные нарушения, когнитивные нарушения, аффективные нарушения, немедикаментозная терапия болезни Паркинсона

Для цитирования: Бордовский СП, Муртазина РТ, Андреев СС, Мейнова ТО, Горлова ЮИ, Таранова АД, Котенко ВД, Зинченко ОО, Муравьева СС, Шевцова КВ. Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2025;19(12):82–91. <https://doi.org/10.21518/ms2025-228>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease

Sergey P. Bordovsky¹, sbordoche@gmail.com, Renata T. Murtazina¹, Sergey S. Andreev², Taisiya O. Meinova¹, Iuliia I. Gorlova¹, Anna D. Taranova¹, Valentina D. Kotenko¹, Oksana O. Zinchenko², Svetlana S. Muraveva¹, Kseniya V. Shevtsova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² HSE University; 20, Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia

Abstract

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative pathologies manifested by progressive motor and cognitive-affective disorders. In the context of global population aging, the prevalence of pathology continues to grow steadily, which creates a significant medical and social burden on health care systems and determines the relevance of the search for new therapeutic approaches. As an additional method of Parkinson's disease treatment transcranial direct current stimulation (tDCS) is used to reduce motor and non-motor manifestations. Randomized controlled trials, meta-analyses, and systematic reviews have been conducted to evaluate the efficacy of tDCS in Parkinson's disease. Clinical studies demonstrate the significant potential of tDCS for the correction of motor impairments, with a focus on symptoms of hypokinesia, postural instability, gait disturbances, and cognitive impairment, with the most pronounced positive changes in executive function and working memory. Additionally, there is a positive effect on the affective sphere, manifested in a reliable reduction of depressive symptomatology according to standardized assessment scales. In addition, there is strong evidence of a normalizing effect on sleep architecture, including improvements in sleep duration and quality, which is of particular importance in patients with comorbid sleep

disorders. Overall, tDCS represents a promising direction in the complex therapy of Parkinson's disease, demonstrating a good safety profile and a wide range of therapeutic effects. The greatest clinical efficacy is achieved when optimized stimulation protocols are used in combination with other rehabilitation methods. Future research should focus on developing personalized approaches and more thorough investigation of long-term effects.

Keywords: Parkinson's disease, transcranial direct current stimulation, neuromodulation, non-invasive stimulation, neuroplasticity, motor disorders, cognitive impairment, affective disorders, non-pharmacological Parkinson's disease therapy

For citation: Bordovsky SP, Murtazina RT, Andreev SS, Meinova TO, Gorlova Iul, Taranova AD, Kotenko VD, Zinchenko OO, Muraveva SS, Shevtsova KV. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-228>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, характеризующееся прогрессирующей утратой моторных и немоторных функций [1]. Распространенность БП в мире составляет около 1% среди людей старше 60 лет и увеличивается с возрастом, достигая 4% у лиц старше 80 лет [2]. Количество новых случаев БП ежегодно растет и колеблется от 8 до 18 на 100 000 населения [3].

Одним из ключевых факторов, способствующих росту распространенности БП, является старение населения. Согласно прогнозам, к 2030 г. число пациентов с БП может удвоиться, что, учитывая нынешнее качество оказания медицинской помощи и обеспеченность лекарственными средствами в некоторых странах [4], создаст существенное социально-экономическое давление [5]. Экономические последствия заболевания включают как прямые затраты на медицинское обслуживание, так и косвенные расходы, связанные с утратой трудоспособности и необходимостью долгосрочного ухода [6].

НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Согласно современным представлениям, оптимальная терапевтическая стратегия БП, включая ранние стадии заболевания [7], должна обеспечивать как медикаментозное лечение, так и комплекс нефармакологических подходов, таких как кинезиотерапия, когнитивный тренинг, физиотерапия, психотерапия, нейромодуляционные методы и др. [8–10].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС, англ. transcranial magnetic stimulation) представляет собой неинвазивный метод нейромодуляции, демонстрирующий умеренную эффективность в коррекции как моторных, так и некоторых немоторных симптомов. Однако метод имеет ограничения, связанные с необходимостью точного нейронавигационного позиционирования и определения моторного порога [11]. Кроме того, механизм действия ТМС построен на изменении потенциала действия мембран нейронов надпороговым воздействием, а не модуляции возбудимости клеток [12], что затрудняет достижение долговременных эффектов от терапии [13]. Также,

несмотря на хороший профиль безопасности и неинвазивность, остается нерешенной проблема высокой вариабельности индивидуального ответа и неопределенной эффективности в отношении когнитивных функций [14].

Глубокая стимуляция мозга (англ. deep brain stimulation) представляет собой эффективный хирургический метод лечения для пациентов с рефрактерными симптомами, однако она сопряжена с рисками, связанными с инвазивным вмешательством, и подходит не для всех пациентов [15]. В связи с этим существует необходимость в разработке новых, безопасных и эффективных методов лечения БП.

Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ, англ. transcranial direct current stimulation) представляет собой неинвазивный метод нейромодуляции, при котором слабый постоянный электрический ток, подаваемый с помощью электродов, установленных на поверхности кожи головы, используется для модуляции кортикоальной возбудимости [16]. ТСПТ обладает потенциалом влияния на нейропластичность и может модифицировать патологические нейронные сети, участвующие в патогенезе БП [17].

При этом ТСПТ обладает хорошим профилем безопасности, с минимальными побочными эффектами, такими как легкий дискомфорт или покалывание в месте наложения электродов [18]. Это дает ТСПТ определенные преимущества и перспективы для долгосрочного применения и комбинированной терапии с другими методами лечения.

В свете ограничений текущих терапевтических подходов и растущего числа пациентов с БП исследование эффективности ТСПТ представляет значительный интерес. Дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) необходимы для определения оптимальных параметров стимуляции, длительности и частоты сеансов, а также для оценки долгосрочных эффектов и потенциальных преимуществ ТСПТ в управлении симптомами БП.

Методика и механизм действия транскраниальной электрической стимуляции

ТСПТ основан на применении низкоинтенсивного постоянного электрического тока (1–2 мА) через два или более электродов, размещенных на поверхности черепа [19]. Один электрод служит анодом (положительным полюсом), другой – катодом (отрицательным полюсом). Один из них, в зависимости от задачи исследования, устанавливается на целевую зону в соответствии

с международной системой 10–20 для электрофизиологических исследований [20]. Этот электрод, именуемый целевым, вызывает ожидаемые нейрофизиологические и клинические эффекты. Второй электрод, возвратный, размещается над зоной, минимально влияющей на появление целевых эффектов, и служит необходимым компонентом электрической цепи. Расположение электродов определенной полярности на скальпе, именуемое монтажом, является ключевым фактором при разработке протокола стимуляции.

ТСПТ изменяет мембранный потенциал нейронов, не вызывая генерации потенциалов действия [21]. Анодная стимуляция обычно повышает возбудимость коры, деполяризуя мембранны нейронов, тогда как катодная стимуляция снижает возбудимость, гиперполяризуя их.

Результаты проведенных фундаментальных исследований эффектов ТСПТ и их возможной природы были обобщены S.J. Pelletier, F. Cicchetti [22] и X.J. Feng et al. [23], которые, изучив результаты исследований, проводимых как *in vitro*, так и *in vivo*, с привлечением параллельной нейропротекции на животных и людях, смогли описать общие нейрофизиологические принципы и эффекты работы ТСПТ:

■ Стимуляция постоянным током вызывает нейромодуляционные эффекты через изменение мембранныного потенциала нейронов и может приводить к длительным изменениям синаптической пластичности. Однако зависит это

не только от полярности электрода, но и от длительности, силы, кратности стимуляции.

- Электрическое поле, индуцируемое постоянным током, может регулировать миграцию клеток.
- Электрическое поле может влиять на физиологические процессы и метаболизм самих клеток, обеспечивая, к примеру, аксональный рост.
- Электрическое поле может влиять на ангиогенез.
- Электрическое поле может оказывать нейропротекторное действие, подтвержденное гистологически.

ТСПТ характеризуется высокой степенью безопасности и хорошей переносимостью. Серьезные побочные эффекты не зарегистрированы, а легкие побочные явления, такие как покалывание или временная эритема на месте наложения электрода, носят преходящий характер [24].

В проводимых нейрофизиологических и клинических исследованиях ТСПТ уже подтвердила свою эффективность в лечении некоторых заболеваний (например, депрессии, тревожных расстройств и различных видов хронической боли).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем обзоре представлены результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов (таблица).

● **Таблица (начало).** Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный, когнитивный и аффективный компоненты при болезни Паркинсона

● **Table (start).** Effect of transcranial direct current stimulation on motor, cognitive and affective domains in Parkinson's disease

Автор	Год	Тип исследования	№	Вид стимуляции	Монтаж	Длительность	Результаты
P.C.A. de Oliveira et al. [25]	2022	Систематический обзор и метаанализ	405	Анодная (1–4 мА)	M1 или DLPFC – анод; контраполаральная надглазничная зона – катод	7–30 мин от 1 до 10 стимуляций	Убедительных доказательств улучшения двигательной активности нет
X. Liu et al. [26]	2023	Метаанализ	1057	Анодная (2 мА)	Левая DLPFC – анод; правая надбровная дуга – катод	20 мин в течение 5 дней	Необходимы дополнительные исследования. Убедительных доказательств улучшения двигательной активности нет
F. Pol al. [27]	2021	Систематический обзор	322	Анодная (1–2 мА)	M1, DLPFC, F3 или F4 – анод; контраполаральная надглазничная зона – катод	20 мин (в 1 исследовании 30 мин) от 1 до 10 стимуляций	Продолжительный положительный эффект улучшения походки, улучшение рабочей памяти, снижение субъективного напряжения при умственной нагрузке
D.M.A. Suarez-García et al. [28]	2020	Систематический обзор	168	Анодная (1–2 мА)	L-DLPFC, R-DLPFC, L-TPC, M1 или MFC (FPz) – анод; между ионом и Oz, на контраполаральную надглазничную зону или правую орбитальную лобную кору (Fp2) – катод	6–20 мин от 1 до 10 стимуляций	Улучшение когнитивных функций, высокая сила эффекта в отношении регуляторных функций. Улучшение беглости речи, когнитивной гибкости, управляющих функций
M.J. Begemann et al. [29]	2020	Метаанализ	30	Анодная (1–2 мА)	L-DLPFC – анод; FP2 – катод	10 мин от 1 до 14 стимуляций	Положительный эффект в отношении внимания, управляющих функций, скорости обработки информации, беглости речи

● **Таблица (окончание).** Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный, когнитивный и аффективный компоненты при болезни Паркинсона
 ● **Table (ending).** Effect of transcranial direct current stimulation on motor, cognitive and affective domains in Parkinson's disease

Автор	Год	Тип исследования	№	Вид стимуляции	Монтаж	Длительность	Результаты
Z. Duan, C. Zhang [30]	2024	Систематический обзор и метаанализ	263	Анодная (1–2 мА)	M1 или DLPFC – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	20–30 мин от 1 до 10 стимуляций	Улучшение моторных функций у более молодых пациентов с менее тяжелыми симптомами
Y. Chen et al. [31]	2025	Систематический обзор и метаанализ	442	Анодная (1–2 мА)	SMA билатерально	10–20 мин от 1 до 20 стимуляций	Положительный эффект на феномен застывания при ходьбе
X. Zhang et al. [32]	2023	Систематический обзор и метаанализ	1586	Анодная (1–2 мА)	DLPFC или M1 – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	13–20 мин (в 1 исследовании 30 мин) от 1 до 9 стимуляций	Улучшение походки. Необходимы дальнейшие исследования в отношении удержания равновесия
L.R. Nascimento et al. [33]	2021	Систематический обзор	117	Анодная (2 мА)	Cz – анод; надглазничная зона – катод	13–30 мин от 9 до 12 стимуляций	Дополнительная стимуляция первичной моторной коры не обеспечивала значимых преимуществ в улучшении двигательных функций по сравнению с изолированным применением физических упражнений
S. Ma et al. [34]	2025	Систематический обзор и метаанализ	874	Анодная (1–2 мА)	DLPFC – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	10–25 мин от 1 до 84 стимуляций	Высокая эффективность в отношении когнитивных функций с акцентом на исполнительные функции, фонематической беглости речи, а также в отношении депрессивного компонента БП. Отмечена прямая корреляция интенсивности/ количества стимуляций с величиной эффекта
H. Lee et al. [35]	2024	Систематический обзор и метаанализ	284	Анодная (1–2 мА)	L-DLPFC или M1 – анод; FP2 – катод	20 мин от 1 до 12 стимуляций	Улучшение и моторного и когнитивного компонента при выполнении двойного задания
D.M. Cammisuli et al. [36]	2022	Систематический обзор	106	Анодная (1–2 мА)	DLPFC – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	20 мин от 2 до 10 стимуляций	Улучшение концентрации внимания и исполнительных функций. Предположение об опосредованном влиянии на моторные навыки через улучшение исполнительных функций
V.S. Beretta et al. [8]	2020	Систематический обзор	338	Анодная (1–2 мА)	DLPFC, M1, SMA, PMC – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	7,5–30 мин от 2 до 16 стимуляций	Тенденции к улучшению показателей исполнительных функций, памяти и внимания при одновременной стимуляции и когнитивном тренинге
C.Z. Burton et al. [37]	2022	Систематический обзор и метаанализ	609	Анодная (1–2 мА)	L-DLPFC – анод; правая супраорбитальная область, правое плечо – катод	20–30 мин от 2 до 28 стимуляций	Небольшой статистически значимый совокупный эффект сочетания ТСПТ и когнитивного тренинга на показатели внимания и рабочей памяти
T.X.D. Nguyen et al. [9]	2024	Систематический обзор и метаанализ	569	Анодная (1–2 мА)	DLPFC, M1, SMA – анод; контраполатеральная надглазничная зона – катод	7–30 мин от 1 до 20 стимуляций	Значительное улучшение походки и равновесия вне зависимости от изолированной или комбинированной терапии

Примечание. N – количество участников исследования; DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex (дорсолатеральная префронтальная кора); M1 – первичная моторная кора; SMA – supplementary motor area (дополнительная моторная область); PMC – premotor cortex (премоторная кора); Cz – центральная нульевая точка по системе 10–20 (соответствует SMA, M1); БП – болезнь Паркинсона; ТСПТ – транскраниальная стимуляция постоянным током.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный компонент болезни Паркинсона

Результаты исследований влияния ТСПТ на моторные функции при БП остаются неоднозначными. Метаанализы Р.С.А. de Oliveira et al. [25] и X. Liu et al. [26] показали недостаточность доказательств улучшения двигательных функций под воздействием ТСПТ.

В то же время систематический обзор, составленный F. Pol et al. [27], включающий 18 исследований, целью которых было изучение влияния анодной ТСПТ на двигательные функции при БП, продемонстрировал, что стимуляция в области проекции моторной коры (M1) улучшает походку у пациентов с БП. При этом положительный эффект сохранялся от 2 нед. до 3 мес. Подчеркивалось также, что улучшение моторных функций более выражено при выборе протоколов ТСПТ с несколькими анодными электродами, чем протоколов с одним анодом. Стимуляция других участков коры – дорсолатеральной префронтальной коры (длПФК, англ. dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), коры мозжечка – оказалась менее перспективна в качестве возможного метода терапии нарушений походки при БП.

Z. Duan и C. Zhang [30] в своем метаанализе выявили закономерность между тяжестью двигательных симптомов респондента и эффективностью стимуляции: ТСПТ может потенциально принести пользу более молодым пациентам с менее тяжелыми симптомами. Более того, подчеркнули важность персонализированного подхода в выборе терапии, предложив учитывать генетические полиморфизмы (например, LRRK2, PARK2, SNCA, DJ-1, COMT и ALDH2) и социально-культурные факторы у разных людей и этнических групп.

Первый систематический обзор Y. Chen et al. [31], посвященный влиянию стимуляции изолированно на дополнительную моторную область (ДМО, англ. supplementary motor area, SMA), демонстрирует улучшение двигательных функций по шкале UPDRS-III. Авторы указывают на недостоверную статистическую значимость роли ТСПТ (по сравнению с ТМС) в своем обзоре в связи с меньшей выборкой электрической стимуляции, однако отмечают положительную тенденцию в ее терапевтическом эффекте, особенно на феномен застывания при ходьбе (англ. freezing of gait, FOG).

Согласно метаанализу X. Zhang et al. [32] неинвазивная электрическая стимуляция демонстрирует положительное влияние на параметры походки у пациентов с БП, однако авторы подчеркивают недостаточность данных относительно ее эффективности в улучшении постуральной устойчивости. В противоположность этим выводам метааналитическое исследование T.X.D. Nguyen et al. [9] выявило достоверное улучшение как характеристик ходьбы, так и показателей равновесия, причем эти эффекты наблюдались как при изолированном применении электрической стимуляции, так и в составе комбинированных терапевтических подходов.

В систематическом обзоре L.R. Nascimento et al. [33] был проведен анализ исследований, оценивающих эффективность комбинированного подхода, сочетающего ТСПТ с физической реабилитацией у пациентов с БП 2–3-й стадии по Хен – Яру. Результаты анализа показали, что дополнительная стимуляция первичной моторной коры не обеспечивала значимых преимуществ в улучшении двигательных функций по сравнению с изолированным применением физических упражнений.

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивный компонент болезни Паркинсона

Согласно результатам систематического обзора D.M.A. Suarez-García et al. [28], посвященного изучению влияния транскраниальной электрической стимуляции постоянным током на когнитивную деятельность пациентов с БП, 87,5% исследований продемонстрировали улучшение когнитивных функций, особенно высокая сила эффекта была выделена в отношении регуляторных функций.

По данным метаанализа M.J. Begemann et al. [29], ТСПТ обладает положительным эффектом на рабочую память и внимание. Однако, согласно этой же работе, ТСПТ не повлияла на другие когнитивные компоненты (беглость речи, исполнительные функции, вербальное обучение и др.).

S. Ma et al. [34] в своем метаанализе изучали влияние ТСПТ постоянным током как на когнитивные функции в целом, так и на отдельные домены и выявили наиболее впечатляющие результаты в отношении исполнительных функций, речи и позитивное влияние на депрессивный компонент при БП. При этом авторы утверждают, что результат весомо улучшается при более интенсивной силе тока в 2 мА и большем количестве сеансов стимуляций (>10).

Согласно метаанализу H. Lee et al. [35], посвященному вопросу когнитивно-моторной интерференции при выполнении нескольких задач одновременно, ТСПТ улучшает как моторную, так и когнитивную составляющую комбинированного действия. В проанализированных исследованиях пациентам во время стимуляции предлагалось выполнять ряд заданий, включающих в себя ходьбу с составлением слов, ходьбу с обратным счетом, ходьбу с чашкой воды в руке, ходьбу во время разговора, написание символов и т. д., что у пациентов с БП может вызывать сложности в связи с нарушением автоматизма ходьбы и потребностью в затрате когнитивных ресурсов на выполнение и контроль движения. Даже однократная (в большинстве исследований) ТСПТ, по заключению авторов, улучшает качество выполнения обоих задач комплексного упражнения.

В систематическом обзоре D.M. Cammisuli et al. [36], подтвердившем благотворное воздействие стимуляции длПФК на когнитивные функции, исследователи выдвинули гипотезу о возможном позитивном влиянии данного метода и на двигательные способности пациентов с БП. Ученые предположили, что улучшение исполнительных функций может косвенно способствовать и оптимизации локомоторных навыков.

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на аффективный компонент болезни Паркинсона и сон

ТСПТ демонстрирует комплексное влияние на немоторные проявления БП, включая аффективные расстройства и нарушения сна. Многие клинические наблюдения и метааналитические исследования [34, 38, 39] регистрируют уменьшение выраженности депрессивной и тревожной симптоматики под воздействием ТСПТ. Однако следует отметить, что целенаправленному изучению этого аспекта при БП посвящено относительно мало работ. Примечательно, что вторичный метаанализ F. Fregni et al. [40], охватывающий широкий спектр неврологических и психиатрических расстройств, подтвердил эффективность ТСПТ при состояниях, сопровождающихся депрессивной симптоматикой, хотя специфический анализ депрессии при БП не был включен в критерии оценки.

Особый интерес представляют данные о влиянии ТСПТ на регуляцию цикла «сон – бодрствование» у пациентов с БП. В контролируемом исследовании H. Hadoush et al. [41] был зафиксирован достоверный модулирующий эффект двусторонней анодной стимуляции (FC1, FC2, 1mA, 20 мин, 10 сеансов) на показатели мелатониновой секреции и параметры качества сна. Эти результаты согласуются с выводами систематического обзора A. Herrero Babiloni et al. [42], где отмечаются как субъективно регистрируемые улучшения сна, так и объективно подтвержденные положительные изменения у пациентов с различными формами инсомнии, включая связанные с нейродегенеративными заболеваниями. Полученные данные подчеркивают перспективность дальнейшего изучения хронобиологических эффектов ТСПТ при БП.

Транскраниальная стимуляция постоянным током в комбинации с когнитивным тренингом

На фоне когнитивных нарушений при БП возникает интерес к комбинированным немедикаментозным подходам, таким как одновременное применение ТСПТ и когнитивного тренинга. Предполагается, что ТСПТ может усиливать нейропластичность и тем самым повышать эффективность когнитивной реабилитации. Первые контролируемые исследования комбинации ТСПТ с когнитивными упражнениями у пациентов с БП показали обнадеживающие результаты. В частности, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании R. Manenti et al. [43] группа больных БП, получавших активную ТСПТ во время выполнения компьютеризированных когнитивных задач, продемонстрировала улучшение некоторых когнитивных функций (например, вербальной беглости) сверх эффекта одного лишь тренинга, а также значимое снижение депрессивных симптомов. Авторы сделали вывод, что сочетание ТСПТ с когнитивным тренингом может быть полезным подходом для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений при БП.

В другом крупном исследовании B.J. Lawrence et al. [44] изучалось воздействие стандартного и адаптированного когнитивного тренинга в сочетании с ТСПТ

у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при БП. Всего в работе было 6 групп (различные варианты тренинга с/без ТСПТ и контроль). Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой во всех группах вмешательства отмечены улучшения в ряде когнитивных доменов – управляющих функциях, внимании, рабочей памяти, речи, а также в повседневной активности. Наибольшее число показателей улучшилось именно в группах, получавших комбинацию ТСПТ и когнитивного тренинга, тогда как отдельное применение только тренинга или только стимуляции давало более ограниченные эффекты. Авторы отмечают, что комбинирование этих методов обеспечило более выраженный терапевтический эффект, чем каждый из них по отдельности.

Хотя приведенные работы демонстрируют высокий потенциал метода, общие данные по БП остаются ограниченными. Систематический обзор литературы V.S. Beretta et al. [8], включивший 17 контролируемых исследований ТСПТ в сочетании с физическими или когнитивными тренировками при БП, указал на то, что комбинированные вмешательства могут давать синергический эффект в отношении когнитивных функций, наряду с улучшением моторных функций. В частности, сообщается о тенденции к улучшению показателей исполнительных функций, памяти и внимания при одновременной стимуляции и тренинге у пациентов с БП, хотя результаты разных работ противоречивы из-за малых выборок и разнородности методик.

Метаанализ C.Z. Burton et al. [37], охватывающий различные нейропсихиатрические состояния, показал лишь небольшой статистически значимый совокупный эффект сочетания ТСПТ и когнитивного тренинга на показатели внимания и рабочей памяти, в то время как по другим когнитивным доменам эффект был мал и статистически не значим. Таким образом, в контексте БП пока рано делать окончательные выводы об эффективности комбинированной терапии, необходимы дальнейшие исследования.

В силу ограниченного числа исследований при самой БП ряд работ с 2019 г. проводился на родственных моделях – у пожилых людей с нейродегенеративными или когнитивными нарушениями. Однако и в этих исследованиях результаты оказались неоднозначными. Например, в пилотном РКИ D.M. Martin et al. [45] с участием пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями добавление ТСПТ к курсу когнитивных упражнений не привело к статистически значимому пре-восходству в улучшении памяти по сравнению с одним лишь когнитивным тренингом. Обе группы – с активной стимуляцией и ее имитацией – через 3 мес. показали достоверное улучшение результатов тестов памяти относительно исходного уровня, причем величина эффекта была сходной, что указывает на ведущую роль самого тренинга. Авторы предполагают, что отсутствие различий могло быть частично связано с тем, что даже низкий «имитационный» ток оказывал минимальное стимулирующее действие.

Напротив, в другом исследовании [46] при легких когнитивных нарушениях, где использовался когнитивный

тренинг (протокол SMART) с ТСПТ, получены данные о небольшом дополнительном эффекте стимуляции на исполнительные функции. В группе с активной ТСПТ отмечается достоверно значимые улучшения при выполнении теста Струпа по сравнению с группой имитации. Кроме того, функциональная нейровизуализация показала более выраженное повышение мозгового кровотока в правой дЛФК под влиянием активной стимуляции.

Отдельного внимания заслуживает крупномасштабное исследование H. Lu et al. [47], в котором принял участие 201 пожилой пациент с легким когнитивным расстройством. Участникам проводили 4-недельный курс тренинга рабочей памяти в сочетании с ТСПТ левой лобной области; сравнивались комбинированное вмешательство и монорежимы (только ТСПТ или только тренинг). Результаты продемонстрировали улучшение глобальных когнитивных показателей и памяти во всех активных группах без серьезных побочных эффектов. При этом в комбинированной группе наблюдалось более выраженное улучшение памяти (особенно отсроченного воспроизведения) и, что важно, более длительное сохранение эффекта по сравнению с группами одного вида воздействия. Способность удерживать когнитивный эффект в течение нескольких недель после завершения курса была выше при одновременном применении ТСПТ, что позволяет предположить, что стимуляция выступает своего рода «праймером», усилителем нейропластичности для когнитивного тренинга.

Будущие крупномасштабные РКИ на пациентах с БП позволят точнее определить, в каких условиях и для каких когнитивных функций комбинация ТСПТ и когнитивного тренинга наиболее эффективна.

Большинство исследований ТСПТ при БП проведено зарубежными авторами, российская научная литература по этой теме остается менее представленной. Тем не менее в России также проводятся работы, посвященные применению ТСПТ при БП, включая исследования влияния на моторные и немоторные симптомы, а также экспериментальные работы на животных моделях.

Еще в 2011 г. была опубликована работа Т.Н. Сарычевой [48] о влиянии ТСПТ на немоторные симптомы БП. В исследовании приняло участие 70 пациентов, страдающих БП. По заключению автора комплексный подход к терапии продемонстрировал эффективность в отношении таких немоторных симптомов, как утомляемость, вегетативные нарушения, тревожность, и в целом позволил улучшить качество жизни у данной категории пациентов.

В обзорной работе Е.Л. Павловой и соавт. [49] обобщены данные о применении ТСПТ при ряде неврологических и психических заболеваний, включая БП. Отмечено, что, хотя масштабных клинических испытаний при БП немного, многочисленные небольшие исследования продемонстрировали улучшения ряда симптомов. В частности, сообщается о положительном влиянии ТСПТ на когнитивные функции у пациентов с БП. Улучшения отмечались в показателях рабочей памяти и исполнительных функций. Например, в одном из цитируемых исследований применение ТСПТ над дЛФК привело к улучшению

результатов тестов на управляющие функции по сравнению с плацебо у пациентов с БП. Кроме того, ТСПТ может облегчать некоторые двигательные проявления. Е.Л. Павлова и соавт. указывают на исследования, где однократная стимуляция приводила к улучшению постуральной устойчивости и мобильности у пациентов с БП, а также на работу, показавшую уменьшение феномена «замирания походки» при курсовом применении ТСПТ (перекрестное исследование). Отдельно отмечается улучшение показателей теста Timed Up and Go (TUG) и других параметров ходьбы после стимуляции. Кроме того, при легких когнитивных нарушениях на фоне БП ТСПТ, по данным некоторых работ, способна улучшать когнитивные функции. Эти результаты согласуются с данными зарубежных метаанализов, указывающих на положительное влияние ТСПТ на ходьбу и равновесие при БП [9].

Интересные результаты получены в российском экспериментальном исследовании с животными, моделирующим паркинсонизм. А.В. Ставровская и соавт. [50] показали, что ТСПТ может улучшать исходы нейротрансплантации клеток у крыс с 6-гидроксидафаминовым индуцированным паркинсонизмом. В этой работе проводили пересадку нейрональных предшественников в стриатум пораженных крыс и ежедневно стимулировали мозг постоянным током в течение 2 нед. Через 3 нед. после процедуры у животных, получавших ТСПТ, отмечалось увеличение двигательной активности и снижение тревожности по сравнению с контрольной группой без стимуляции.

Перспективы применения ТСПТ при БП в России связаны с проведением более масштабных и длительных исследований. Отдельного внимания заслуживают немоторные симптомы: когнитивные нарушения, депрессия, нарушения походки сложного типа. В Российской Федерации начаты проекты, изучающие эффективность ТСПТ в этих направлениях. Например, по сообщению Российского научного фонда, выполняется исследовательский проект по оценке влияния двухнедельных курсов HD-ТСПТ (высокоразрешающей многоканальной стимуляции) на когнитивные функции у пациентов с БП¹.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ТСПТ представляет собой перспективный неинвазивный метод нейромодуляции при БП. Благодаря способности модулировать кортикульную возбудимость и способствовать нейропластичности ТСПТ может улучшать моторные и когнитивные функции у пациентов с БП. Однако для оптимизации протоколов стимуляции, понимания механизмов действия и оценки долгосрочной эффективности и безопасности метода необходимы дальнейшие исследования.

Поступила / Received 05.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2025
Принята в печать / Accepted 27.05.2025

¹ Брак ИВ (рук.). Изучение эффектов транскраниальной электрической стимуляции (tDCS и tACS) на нейрокогнитивный профиль, осцилляторную активность и функциональную коннективность головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона: проект фундаментальных и поисковых научных исследований, поддержанный Российским научным фондом, №18-75-10092. 2021. Режим доступа: <https://www.rscf.ru/project/18-75-10092/>.

Список литературы / References

- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–1590. <https://doi.org/10.1002/MDS.25945>.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9).
- Бриль ЕВ, Федорова НВ, Кулупа ТК, Зимнякова ОС. Лечение ранних стадий болезни Паркинсона. Различия подходов к выбору терапии в разных странах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):130–135. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-130-135>.
- Bril EV, Fedorova NV, Kulupu TK, Zimnyakova OS. Treatment of the early stages of Parkinson's disease. Differences in approaches to the choice of therapy in different countries. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-130-135>.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–386. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000247740.47667.03>.
- Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storni MV, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord*. 2013;28(3):311–318. <https://doi.org/10.1002/MDS.25292>.
- Катунина ЕА, Залилова ЗА, Пахобов ДВ, Иванова МЗ, Семенова АМ. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):95–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-95-103>.
- Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, Ivanova MZ, Semenova AM. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-95-103>.
- Beretta VS, Conceição NR, Nóbrega-Sousa P, Orcioli-Silva D, Dantas LKBF, Gobbi LTB, Vitorio R. Transcranial direct current stimulation combined with physical or cognitive training in people with Parkinson's disease: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2020;17(1):74. <https://doi.org/10.1186/S12984-020-00701-6>.
- Nguyen TXD, Mai PT, Chang YJ, Hsieh TH. Effects of transcranial direct current stimulation alone and in combination with rehabilitation therapies on gait and balance among individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2024;21(1):27. <https://doi.org/10.1186/S12984-024-01311-2>.
- Talar K, Vetrovsky T, van Haren M, Négyesi J, Granacher U, Váczí M et al. The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;81:101738. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101738>.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474–528. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2019.11.002>.
- Wei YX, Tu LD, He L, Qiu YT, Su W, Zhang L et al. Research hotspots and trends of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a bibliometric analysis. *Front Neurosci*. 2023;17:1280180. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2023.1280180>.
- Xie YJ, Gao Q, He CQ, Bian R. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Gait and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(1):130–140. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2019.07.013>.
- Zhang W, Deng B, Xie F, Zhou H, Guo JF, Jiang H et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101589. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2022.101589>.
- Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neural India*. 2019;67(4):968–978. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>.
- Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1031–1048. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2015.11.012>.
- Hess CW. Modulation of cortical-subcortical networks in Parkinson's disease by applied field effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:565. <https://doi.org/10.3389/FNHH.2013.00565>.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>.
- Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(6):1033–1034. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2009.03.018>.
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:3–6.
- Available at: <https://media.journals.elsevier.com/content/files/clinph-chapter11-14082757.pdf>.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011;17(1):37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>.
- Pelletier SJ, Cicchetti F. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence from In Vitro and In Vivo Models. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(2):pyu047. <https://doi.org/10.1093/INP/PYU047>.
- Feng XI, Huang YT, Huang YZ, Kuo CW, Peng CW, Rotenberg A et al. Early transcranial direct current stimulation treatment exerts neuroprotective effects on 6-OHDA-induced Parkinsonism in rats. *Brain Stimul*. 2020;13(3):655–663. <https://doi.org/10.1016/J.brs.2020.02.002>.
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmöller J, Brunoni AR, Chen R et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1774–1809. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2017.06.001>.
- de Oliveira PCA, de Araújo TAB, Machado DGDS, Rodrigues AC, Bikson M, Andrade SM et al. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;12:794784. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.794784>.
- Liu X, Li L, Liu Y. Comparative motor effectiveness of non-invasive brain stimulation techniques in patients with Parkinson's disease: A network meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(39):e34960. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034960>.
- Pol F, Salehinejad MA, Baharlouei H, Nitsche MA. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener*. 2021;10(1):22. <https://doi.org/10.1186/S40035-021-00245-2>.
- Suarez-Garcia DMA, Grisales-Cárdenas JS, Zimerman M, Cardona JF. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:597955. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.597955>.
- Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2020;50(15):2465–2486. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>.
- Duan Z, Zhang C. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of motor and cognitive effects. *NPJ Parkinsons Dis*. 2024;10(1):214. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00821-z>.
- Chen Y, Jiang H, Wei Y, Ye S, Jiang J, Mak MKY et al. Effects of non-invasive brain stimulation over the supplementary motor area on motor function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*. 2025;18(1):1–14. <https://doi.org/10.1016/J.brs.2024.12.005>.
- Zhang X, Jing F, Liu Y, Tang J, Hua X, Zhu J et al. Effects of non-invasive brain stimulation on walking and balance ability in Parkinson's patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;14:1065126. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1065126>.
- Nascimento LR, do Carmo WA, de Oliveira GP, Arêas FZDS, Dias FMV. Transcranial direct current stimulation provides no clinically important benefits over walking training for improving walking in Parkinson's disease: a systematic review. *J Physiother*. 2021;67(3):190–196. <https://doi.org/10.1016/J.JPHYS.2021.06.003>.
- Ma S, Zhang W, Wang X, Zhang D, Wang H, Han Q et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation on cognitive function in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2025;17:1495492. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2025.1495492>.
- Lee H, Choi BJ, Kang N. Non-invasive brain stimulation enhances motor and cognitive performances during dual tasks in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2024;21(1):205. <https://doi.org/10.1186/S12984-024-01505-8>.
- Cammisuli DM, Cignoni F, Ceravolo R, Bonuccelli U, Castelnovo G. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) as a Useful Rehabilitation Strategy to Improve Cognition in Patients With Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2022;12:798191. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.798191>.
- Burton CZ, Garnett EO, Capellari E, Chang SE, Tso IF, Hampstead BM, Taylor SF. Combined Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;8(2):151–161. <https://doi.org/10.1016/J.BPC.2022.09.014>.
- Kwon DY, Yoon HK. Improvement of Depression and Daily Activity After Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Brain Stimul*. 2025;18(1):377. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2024.12.487>.
- Chmiel J, Rybakowski F, Leszek J. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Depression in Parkinson's Disease-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(3):699. <https://doi.org/10.3390/JCM13030699>.
- Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use

- of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;24(4):256–313. <https://doi.org/10.1093/IJNP/PYAA051>.
41. Hadoush H, Alqudah A, Banhani SA, Al-Jarrah M, Amro A, Aldajah S. Melatonin serum level, sleep functions, and depression level after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *Sleep Sci.* 2021;14(Spec. 1):25. <https://doi.org/10.5953/1984-0063.20200083>.
42. Herrero Babiloni A, Bellemare A, Beetz G, Vinet SA, Martel MO, Lavigne GJ, De Beaumont L. The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2021;55:101381. <https://doi.org/10.1016/j.SMRV.2020.101381>.
43. Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, Gobbi E, Brambilla M, Rusich D et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimul.* 2018;11(6):1251–1262. <https://doi.org/10.1016/j.BRS.2018.07.046>.
44. Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:4318475. <https://doi.org/10.1155/2018/4318475>.
45. Martin DM, Mohan A, Alonso A, Gates N, Gbadeyan O, Meinzer M et al. A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial of Cognitive Training Combined With Transcranial Direct Current Stimulation for Amnestic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(2):503–512. <https://doi.org/10.3233/JAD-190306>.
46. Das N, Spence JS, Aslan S, Vanneste S, Mudar R, Rackley A et al. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Pilot Trial. *Front Neurosci.* 2019;13:307. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2019.00307>.
47. Lu H, Chan SSM, Chan WC, Lin C, Cheng CPW, Linda Chiu Wa L. Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1938–1948. <https://doi.org/10.1002/ACN3.50823>.
48. Сарычева ТН. Применение транскраниальной электрической стимуляции головного мозга для коррекции немоторных проявлений болезни Паркинсона. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011;(3):36–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oewzat>. Sarycheva TN. Administration of transcranial electrical stimulation for non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2011;(3):36–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oewzat>.
49. Павлова ЕЛ, Меньшикова АА, Акхигитов РГ, Гехт АБ. Транскраниальная стимуляция постоянным током в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):123–130. <https://doi.org/10.17116/JNEVRO2020120121123>. Pavlova EL, Menshikova AA, Akhigitov RG, Guekht AB. Transcranial direct current stimulation in neurology and psychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(12):123–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/JNEVRO2020120121123>.
50. Ставровская АВ, Воронков ДН, Потапов ИА, Титов ДС, Ольшанский АС, Павлова АК и др. Опыт применения транскраниальной электростимуляции постоянным током с целью улучшения исходов нейротрансплантации у крыс с паркинсонизмом, индуцированным 6-гидроксидафамином. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):44–54. <https://doi.org/10.17816/ACEN.1199>. Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Potapov IA, Titov DS, Olshansky AS, Pavlova AK et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Improvement of Neurotransplantation Outcomes in Rats with 6-Hydroxydopamine-Induced Parkinsonism. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2024;18(4):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/ACEN.1199>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.П. Бордовский, Р.Т. Муртазина

Концепция и дизайн исследования – С.П. Бордовский, Р.Т. Муртазина, С.С. Андреев

Написание текста – С.П. Бордовский, Р.Т. Муртазина

Сбор и обработка материала – С.С. Андреев, С.С. Муравьева

Обзор литературы – В.Д. Котенко, Т.О. Мeinova, Ю.И. Горлова, А.Д. Таранова

Анализ материала – С.П. Бордовский, Р.Т. Муртазина

Статистическая обработка – К.В. Шевцова

Редактирование – В.Д. Котенко, О.О. Зинченко

Утверждение окончательного варианта статьи – С.П. Бордовский, Р.Т. Муртазина, К.В. Шевцова

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey P. Bordovsky, Renata T. Murtazina

Study concept and design – Sergey P. Bordovsky, Renata T. Murtazina, Sergey S. Andreev

Text development – Sergey P. Bordovsky, Renata T. Murtazina

Collection and processing of material – Sergey S. Andreev, Svetlana S. Muraveva

Literature review – Valentina D. Kotenko, Taisiya O. Meinova, Iuliia I. Gorlova, Anna D. Taranova

Material analysis – Sergey P. Bordovsky, Renata T. Murtazina

Statistical processing – Kseniya V. Shevtsova

Editing – Valentina D. Kotenko, Oksana O. Zinchenko

Approval of the final version of the article – Sergey P. Bordovsky, Renata T. Murtazina, Kseniya V. Shevtsova

Информация об авторах:

Бордовский Сергей Петрович, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>; sbordoche@gmail.com

Муртазина Рената Тимуровна, стажер-исследователь кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ординатор Клиники нервных болезней имени А.Я. Кохевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0005-4971-9651>; renatamurtazina@mail.ru

Андреев Сергей Степанович, стажер-исследователь Центра нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20; <https://orcid.org/0000-0001-9734-7606>; ssandreev@hse.ru

Мeinova Таисия Олеговна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-7816-2300>; meinovataya@gmail.com

Горлова Юлия Игоревна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0008-3657-0001>; yulya.gorlova.05@inbox.ru

Таранова Анна Дмитриевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0005-1951-2625>; anna.taranova0411@gmail.com

Котенко Валентина Дмитриевна, ординатор Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0008-7381-9814>; kotenko.tina1@inbox.ru

Зинченко Оксана Олеговна, к.психол.н., старший научный сотрудник Центра нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук, доцент департамента психологии, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-7976-3224>; ozinchenko@hse.ru

Муравьева Светлана Сергеевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0001-2014-2458>; mursvet01@bk.ru

Шевцова Ксения Викторовна, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>; dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

Information about the authors:

Sergey P. Bordovsky, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>; sbordoche@gmail.com

Renata T. Murtazina, Research Intern of the Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Resident of the Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4971-9651>; renatamurtazina@mail.ru

Sergey S. Andreev, Research Intern, Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University; 20, Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9734-7606>; ssandreev@hse.ru

Taisiya O. Meinova, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7816-2300>; meinovataya@gmail.com

Iuliia I. Gorlova, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3657-0001>; yulya.gorlova.05@inbox.ru

Anna D. Taranova, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1951-2625>; anna.taranova0411@gmail.com

Valentina D. Kotenko, Resident of the Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7381-9814>; kotenko.tina1@inbox.ru

Oksana O. Zinchenko, Cand. Sci. (Psych.), Senior Researcher of the Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University; 20, Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7976-3224>; ozinchenko@hse.ru

Svetlana S. Muraveva, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2014-2458>; mursvet01@bk.ru

Kseniya V. Shevtsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>; dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

<https://doi.org/10.21518/ms2025-289>

Клинический случай / Clinical case

Комплексный подход к патогенетически ориентированной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом с диабетической дистальной полинейропатией

Н.В. Ворохобина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

В.Л. Баранов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>, bvl60@yandex.ru

В.В. Калугина¹, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>, kaluginavav@gmail.com

П.Б. Шорохова², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2048>, poliamina@gmail.com

В.А. Гришаева¹, <https://orcid.org/0009-0000-0907-8638>, valeriagrishaeva1313@gmail.com

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Центральная медико-санитарная часть №38 Федерального медико-биологического агентства России; 188540, Россия, Ленинградская обл., Сосновый Бор, ул. Космонавтов, д. 3

Резюме

Сахарный диабет (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой ввиду широкого распространения, наличия тяжелых осложнений, высокой инвалидизации и смертности населения. Одним из самых часто встречающихся хронических осложнений СД является диабетическая дистальная нейропатия (ДДН), основными факторами риска развития которой признаются хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, возраст и генетическая предрасположенность больного. Результатом сложного взаимодействия метаболических процессов, иммунной системы и генетической предрасположенности служат выраженные морфологические изменения в виде демиелинизации и утолщения аксонов, уменьшения количества шванновских клеток, а также нарушения строения перехватов Ранвье. Сенсорные и моторные нарушения проявляются снижением всех видов чувствительности, ослаблением сухожильных рефлексов, мышечной гипотрофии. Бессимптомное течение наблюдается у половины больных с ДДН. До сих пор не существует идеальных методов ранней диагностики и терапии ДДН. Дискуссионные вопросы лечения ДДН в основном касаются использования витаминов группы В и препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Некоторые исследования показали эффективность препаратов тиоктевой кислоты в лечении больных с ДДН, обусловленную ее противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, а также благоприятным влиянием на углеводный обмен. Витамины группы В длительное время применяются в качестве дополнительной терапии у пациентов с ДДН. Опыт лечения ДДН показывает, что наилучший результат достигается при использовании комбинации альфа-липоевой кислоты и витаминов В₁, В₆, В₁₂, что обусловлено их синергическим действием. В обзорной статье рассматриваются вопросы применения комплексной патогенетически обоснованной терапии ДДН у больных СД.

Ключевые слова: диабетическая дистальная нейропатия, сахарный диабет, альфа-липоевая кислота, витамины группы В, синергическое действие

Для цитирования: Ворохобина НВ, Баранов ВЛ, Калугина ВВ, Шорохова ПБ, Гришаева ВА. Комплексный подход к патогенетически ориентированной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом с диабетической дистальной полинейропатией. *Медицинский совет*. 2025;19(12):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2025-289>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An integrated approach to pathogenetic-oriented pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus and diabetic distal polyneuropathy

Natalia V. Vorokhobina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

Vitalii L. Baranov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>, bvl60@yandex.ru

Valentina V. Kalugina¹, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>, kaluginavav@gmail.com

Polina B. Shorokhova², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2048>, poliamina@gmail.com

Valeriia A. Grishaeva¹, <https://orcid.org/0009-0000-0907-8638>, valeriagrishaeva1313@gmail.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Central Medical and Sanitary Unit No. 38, Federal Medical-Biological Agency; 3, Kosmonavtov St., Sosnovy Bor, Leningrad Region, 188540, Russia

Abstract

Diabetes mellitus remains a global medical and social problem due to its prevalence, presence of severe complications, and high disability and mortality rates among the population. One of the most common chronic complications of diabetes mellitus is the diabetic distal neuropathy, the main risk factors for the development of which are chronic hyperglycemia, arterial hypertension, obesity, smoking, age, and genetic predisposition of the patient. Diabetic distal neuropathy stems from a complex interaction of metabolic processes, immune system, and genetic predisposition, which result in morphological changes in the form of demyelination and thickening of axons, a decrease in the number of Schwann cells, as well as disruption of the structure of the Ranvier nodes. Sensory and motor disorders are manifested by a decrease in all types of sensitivity, weakening of reflexes. Asymptomatic course is observed in 50% of patients with diabetic distal neuropathy. Ideal methods for early diagnosis and therapy of patients with diabetic distal neuropathy do not exist. Controversial issues of diabetic distal neuropathy treatment mainly concern the use of B vitamins and alpha-lipoic acid preparations. Some studies of the alpha-lipoic acid have determined its anti-inflammatory, antioxidant properties, as well as its possible effect on carbohydrate metabolism in patients with diabetic distal neuropathy. B vitamins have long been used as an additional therapy for patients with diabetic distal neuropathy. Clinical experience in treating patients with diabetic distal neuropathy shows that the best result is achieved by using a combination of alpha-lipoic acid and B_1 , B_6 , B_{12} vitamins which is due to their synergistic effect. This review examines the issues of complex pathogenetic therapy of diabetic distal neuropathy in patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetic distal polyneuropathy, diabetes mellitus, alpha-lipoic acid, B vitamins, synergistic action

For citation: Vorokhobina NV, Baranov VL, Kalugina VV, Shorokhova PB, Grishaeva VA. An integrated approach to pathogenetic-oriented pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus and diabetic distal polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(12):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-289>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая дистальная нейропатия (ДДН) – одно из самых часто встречающихся хронических осложнений сахарного диабета (СД) [1]. Распространенность ДДН у больных СД составляет около 35–55% и во многом зависит от длительности течения диабета, качества контроля углеводного метаболизма и сопутствующих заболеваний [2]. Однако оценить истинную распространенность ДДН сложно в связи с различными методами диагностики, примененными в эпидемиологических исследованиях. В исследовании В. Храмилина и соавт. наличие ДДН среди госпитализированных больных с впервые диагностированным СД 2-го типа выявлено у 31,2% [1]. Значительно более высокая частота ДДН (68,3%) установлена у больных СД 1-го типа с длительностью заболевания более 10 лет [3]. Отмечено увеличение распространенности ДДН у больных старшей возрастной группы [1]. Осложнение выявляется более чем у половины больных со стажем заболевания, превышающим 25 лет [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Современная классификация диабетической нейропатии выделяет типичные (дистальная и автономная нейропатия) и атипичные (мононейропатии и радикулопатии или полирадикулопатии) формы [4].

Клиническая картина ДДН определяется повреждением периферических нервов на фоне хронической гипергликемии. Типичная позитивная неврологическая симптоматика ДДН включает нейропатический болевой синдром (26% больных с ДДН), нарушение чувствительности в виде парестезий и дизестезий. Собственно, нейропатическая боль представляет собой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы,

и может характеризоваться пациентами как жгучая, режущая, простреливающая, может быть спонтанной или провоцироваться внешними факторами [4, 5]. При этом до половины больных с ДДН вообще не предъявляют жалоб, указывающих на поражение нервной системы [5].

К негативной неврологической симптоматике относят снижение или потерю вибрационной, температурной, болевой, тактильной и проприоцептивной чувствительности, ослабление или потерю сухожильных рефлексов в конечностях, мышечную гипотрофию, что может приводить к нарушению координации движений [4].

Для постановки диагноза ДДН необходимы тщательный сбор анамнеза, выявление характерных для осложнения особенностей, а также исключение других заболеваний, приводящих к поражению нервной ткани [4, 5].

ДДН приводит к необратимым морфологическим изменениям, включающим демиелинизацию и утолщение аксонов, уменьшение количества шванновских клеток, а также нарушение строения перехватов Ранвье [4, 5].

Патогенез ДДН обусловлен взаимодействием метаболических и сосудистых нарушений. Основной причиной ДДН признана гипергликемия, приводящая к активации альтернативных (гексозаминового и полиолового) путей окисления глюкозы, протеинкиназы С и увеличению оксидативного стресса. Повышение уровня глюкозы крови и дислипидемия увеличивают митохондриальную активность [5]. Митохондриальная дисфункция с избыточной продукцией реактивных форм кислорода и карбонилов (прекурсоров конечных продуктов гликирования) индуцирует ядерную поли(АДФ-рибоза)-полимеразу 1, регулирующую экспрессию медиаторов воспаления, апоптоза и некроза клеток [6–8]. Накопление конечных продуктов гликирования приводит к нарушению кровоснабжения периферических нервов, затрудняет аксональный транспорт, способствуя локальной демиелинизации. Уменьшение количества митохондрий вдоль аксонов нейронов

приводит к дегенерации, и в первую очередь это касается наиболее отдаленных от тела нейронов аксонов, расположенных в стопе. В физиологических условиях инсулин способствует высвобождению нейротрофических и нейропротективных факторов, обеспечивающих выживание нейронов. У больных СД 1-го типа инсулиновая недостаточность в связи с развивающейся дисфункцией Na^+/K^+ -АТФазы приводит к отеку аксонов, дисфункции и апоптозу нейронов. Инсулинерезистентность, наблюдающаяся у больных СД 2-го типа, способствует митохондриальной дисфункции и гибели нервных клеток [6, 8].

Усиление процессов гликолиза с избыточным синтезом N-ацетилглюкозамина и соединение последнего с се-рином и треонином приводят к патологической экспрессии генов, кодирующих трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и ингибитор активатора плазминогена-1. Показана связь повышения уровня интерлейкина-6, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) со снижением нервной проводимости и появлением нейропатической боли у больных СД [9].

На животных моделях СД показано, что повышение уровня реактивных форм кислорода приводит к микрососудистой патологии, нарушениям эндоневрального кровоснабжения, гипоксии, снижению нервной проводимости, поражению тонких нервных волокон и аксональной атрофии [8].

Интересны опубликованные данные о генетической предрасположенности к развитию ДДН. Проведенный в 2019 г. метаанализ показал связь полиморфизмов генов, кодирующих ангиотензинпревращающий фермент (ACE1/D), метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR 1298C/T), малые гуанозинтрифосфатазы 1-го типа (ГТФазы 1-го типа, GPx-1 rs1050450), с более высокой распространностью ДДН у больных СД [10].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Традиционно с целью лечения ДДН при СД используют немедикаментозные (диета и дозированные физические нагрузки) и медикаментозные методы терапии, прежде всего включающие сахароснижающие препараты, позволяющие обеспечить адекватный гликемический контроль [4]. Наличие нейропатической боли диктует необходимость назначения пациентам с ДДН противосудорожных препаратов (прегабалин, габапентин) и антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин). С целью патогенетической терапии в клинической практике широко используются препараты альфа-липоевой кислоты (α -ЛК) и витамины группы В [4, 5].

α -ЛК, также известная как тиоктовая кислота, синтезируется в митохондриях растений и животных [11]. Вещество оказывает антиоксидантный эффект благодаря способности снижать уровень свободных радикалов, хелатировать ионы металлов и повышать внутриклеточное содержание глутатиона [12]. Кроме антиоксидантного действия, в ходе ряда клинических исследований (КИ) отмечено снижение маркеров воспаления, улучшение липидного профиля и уменьшение массы тела [12–16].

Положительное воздействие α -ЛК на микроциркуляцию у больных СД, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, связанной с регуляцией выработки оксида азота, дает возможность применять препарат в качестве патогенетической терапии ДДН, при этом клиническое применение α -ЛК для лечения нейропатии началось в 50-е гг. прошлого столетия [17–19]. В проведенных клинических исследованиях (КИ) результаты оценки по шкалам TSS (Total Symptoms Score) и NIS (Neuropathy Impairment Score) достоверно демонстрируют снижение выраженности симптомов ДДН на фоне приема препаратов α -ЛК: болевого синдрома в ночное время, парестезий, риска развития атрофии мышц и нарушения походки [3, 18, 20].

Необходимо отметить, что выраженность эффектов при применении препаратов α -ЛК у пациентов с ДДН зависит от режима дозирования, способа доставки препарата и длительности его приема. Так, в исследовании ALADIN I (1995 г.) показано, что парентеральное введение α -ЛК в дозе 600 или 1 200 мг/сут приводило к снижению выраженности проявлений ДДН [21]. КИ SYDNEY (2003 г.) продемонстрировало уменьшение клинических проявлений ДДН и улучшение нервной проводимости на фоне парентерального введения 600 мг α -ЛК на протяжении 3 нед. терапии [22]. Результаты исследования SYDNEY 2 (2006 г.) подтвердили не меньшую эффективность перорального приема α -ЛК в дозе 600 мг/сут на протяжении 5 нед. по сравнению с 1 200 мг и 1 800 мг у больных с ДДН [23]. В работе ORPIL (1999 г.) отмечено уменьшение общих симптомов нейропатии и снижение выраженности неврологических расстройств на фоне назначения таблетированного препарата α -ЛК в дозе 1 800 мг/сут на протяжении 3 нед. [24].

В исследовании ALADIN III (1999 г.) впервые была определена эффективность ступенчатой терапии α -ЛК – парентеральное введение препарата в течение 3 нед. с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 1 800 мг/сут. В результате использования данной схемы у пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита [25].

В 2004 г. опубликованы результаты метаанализа 4 крупных рандомизированных КИ (РКИ) (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), включивших 1 258 больных с ДДН. По результатам анализа назначение препарата α -ЛК в дозе 600 мг/сут парентерально в течение 3 нед. приводит к снижению выраженности неврологических симптомов [26].

Очень важным является вопрос, способна ли α -ЛК замедлить или остановить прогрессирование ДДН при длительном применении. В ходе РКИ NATHAN I (2011 г.) была подтверждена эффективность и безопасность длительного приема α -ЛК (4 года): отмечено достоверное различие между группой, получавшей α -ЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости распространения возбуждения по нервным волокнам [27]. Таким образом, α -ЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДДН.

В последние годы интерес к препаратам α -ЛК по-прежнему не снижается. Опубликованы результаты систематического обзора, показавшего, что парентеральное введение α -ЛК не приводит к достоверному уменьшению интенсивности нейропатической боли у больных с ДДН, но значительно снижает выраженность других клинических проявлений полинейропатии [28]. В 2023 г. метаанализ 10 РКИ применения таблетированной формы α -ЛК продемонстрировал достоверное улучшение сенсорной чувствительности и в то же время не показал достоверных данных о влиянии на вибрационную чувствительность и нервную проводимость у больных с ДДН [29]. Важным является и тот факт, что во всех исследованиях был отмечен благоприятный профиль безопасности α -ЛК [21–29]. Таким образом, результаты многочисленных исследований позволяют рассматривать α -ЛК в качестве эффективного и безопасного средства в терапии ДДН, а также диктуют необходимость продолжения дальнейшего исследования молекулы, в том числе в составе комбинированной терапии. Основываясь на результатах проведенных КИ, можно заключить, что ступенчатая схема терапии, включающая курс внутривенных инфузий α -ЛК с последующим длительным (не менее 3 мес.) пероральным приемом препарата способствует улучшению течения ДДН и является оптимальной.

В настоящее время препарат α -ЛК Октолипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») представлен на рынке в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 мг в 1 ампуле)¹, капсул (300 мг)² и таблетированной формы (600 мг)³. Широкая линейка форм выпуска препарата позволяет провести полный курс лечения в виде ступенчатой терапии, воздействуя на патогенетические звенья заболевания, и обеспечить эффективность лечения ДДН. Препарат Октолипен® безопасен для широкого круга пациентов, в том числе имеющих дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, поскольку в его составе отсутствует лактоза⁴.

В ходе ряда КИ среди пациентов с СД была выявлена высокая распространенность дефицита витаминов группы В [30, 31]. Установлено, что дефицит тиамина (B_1) и цианокобаламина (B_{12}) может приводить к поражению нервных волокон [32, 33]. Витамины группы В являются важными кофакторами для множества метаболических клеточных процессов, в связи с чем длительное время используются в качестве вспомогательной терапии ДДН. К основным витаминам, участвующим в функционировании нервной системы, относятся B_1 , B_6 и B_{12} .

Особое внимание уделяется жирорастворимой форме витамина B_1 – бенфотиамину. Некоторые авторы указывают

на снижение выраженности болевого синдрома, проявление нейропатии и улучшение нервной проводимости у больных СД на фоне монотерапии бенфотиамином [34, 35].

В то же время назначение комбинации витаминов B_6 и B_{12} больным ($n = 149$) с заболеваниями периферической нервной системы с выраженным болевым синдромом, по данным S. Karaganis и X.-J. Song, приводило к снижению интенсивности боли у 69% пациентов с ДДН [36].

Известно, что все больные СД относятся к группе высокого риска по развитию дефицита витамина B_{12} , который также может привести к ухудшению течения поздних неврологических осложнений СД (периферической, автономной, в том числе кардиоваскулярной, нейропатии) [37–39]. У больных СД 1-го типа возникновение дефицита кобаламина связано с часто встречающимися аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У пациентов с СД 2-го типа причинами дефицита B_{12} могут быть нарушение всасывания, вызванное длительным приемом метформина, диетические ограничения, антибактериальная терапия, а также последствия бариятических операций [38, 39]. Работы по применению цианокобаламина у больных с ДДН показали улучшение нервной проводимости, а также снижение выраженности нейропатической симптоматики [40–42].

Необходимо отметить роль синергизма тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в поддержании функционирования нервной ткани. Так, тиамин и цианокобаламин задействованы в клеточном энергетическом метаболизме, а пиридоксин и цианокобаламин необходимы для синтеза нейротрансмиттеров и поддержания целостности миелина [43, 44]. Опубликованы результаты исследований эффективности комбинированных препаратов B_1 , B_6 , B_{12} у больных с ДДН. В группе комбинированного лечения по сравнению с группой, получающей монотерапию каким-либо из витаминов, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома и повышение вибрационной чувствительности [45, 46]. Результатом нескольких крупных КИ является вывод о том, что прием препаратов витаминов группы В позволяет замедлить прогрессирование нейродегенеративных изменений у больных СД [47–49]. Кроме того, исследователями подчеркнута безопасность применения данной комбинации витаминов, что делает ее важным дополнительным методом лечения пациентов с ДДН [36]. Несмотря на большое количество опубликованных работ, в настоящее время отсутствует единая методологическая база проведенных КИ. Это не позволяет сделать однозначный вывод о замедлении прогрессирования ДДН у больных СД на фоне приема препаратов витаминов группы В. Вместе с тем комплексное применение препаратов α -ЛК и витаминов группы В (Комбилипен®) дает обнадеживающие результаты для прогноза эффективности лечения ДДН [50].

Лекарственный препарат Комбилипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») является комбинированным. В его состав входят витамины группы В (пиридоксин, бенфотиамин и цианокобаламин). Препарат имеет 2 формы выпуска: в виде раствора для инъекций (Комбилипен®)

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=bed12284-36ae-491a-acf1-e5e647965fad.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (капсулы). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=3dcc46db-a8fb-4b9d-9cfa-0c719e78e587.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=2a1716b-3289-4439-9047-5f53db81ad5b.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (капсулы). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=3dcc46db-a8fb-4b9d-9cfa-0c719e78e587; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=2aa1716b-3289-4439-9047-5f53db81ad5b.

и таблетированной формы (Комбилипен® табс). Для лечения больных с ДДН с целью достижения максимального терапевтического эффекта рекомендуется применять ступенчатую схему терапии: старт с инъекционной формы препарата с последующим переходом на таблетированную форму⁵.

В одной ампуле препарата Комбилипен® содержится 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 000 мкг цианокобаламина, а также 20 мг лидокаина гидрохлорида, обеспечивающего безболезненность инъекции. Препарата рекомендовано вводить внутримышечно по 2 мл/сут в течение до 10 дней, а в дальнейшем по рекомендации врача возможен переход на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) либо на пероральную форму препарата⁶.

В состав пероральной формы комплексного препарата витаминов группы В Комбилипен® табс входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 2 мкг⁷.

Бенфотиамин включен в состав препарата не случайно. Сравнительное исследование применения бенфотиамина в качестве монотерапии и в комбинации с другими витаминами группы В показало его эффективность при лечении пациентов с ДДН [49]. В работе, проведенной российской группой исследователей, показано снижение позитивной неврологической симптоматики по шкале TSS и негативной симптоматики по шкале NIS-LL (Neuropathy Impact Scale Lower Limb), уменьшение выраженности симптомов нейропатии по опроснику Мак-Гилла, а также тенденции к росту амплитуды М-ответа с уменьшением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения при проведении стимуляционной электронейромиографии у больных СД 2-го типа с ДДН под влиянием сахароснижающей терапии с включением препаратов α -ЛК в дозе 600 мг для парентерального введения и жирорастворимых форм витаминов группы В по сравнению с группой больных, принимавших только сахароснижающую терапию [50]. Румынские исследователи также подтвердили эффективность применения бенфотиамина в комбинации с α -ЛК для лечения ДДН [51]. Опубликованы данные КИ, в которых подтверждена большая эффективность комбинации α -ЛК и комплекса витаминов B_1 , B_6 , B_{12} по сравнению с монотерапией α -ЛК в снижении выраженности неврологической симптоматики при лечении больных с ДДН [52]. Доклинические исследования эффективности комбинированной терапии α -ЛК и витаминов B_1 , B_6 , B_{12} при ДДН показали лучшие результаты по предотвращению развития аксональной дегенерации, чем монотерапия α -ЛК или препаратами витаминов группы В [53].

Продемонстрированное авторами снижение выраженности нейропатической боли, улучшение нервной

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен® табс. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9ffd8af1-d610-4bd6-8b4b-0df3ece3a13b; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3838316-9ddf-47da-918b-2301d80cc6f7.

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3838316-9ddf-47da-918b-2301d80cc6f7.

⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен® табс. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9ffd8af1-d610-4bd6-8b4b-0df3ece3a13b.

проводимости на фоне терапии бенфотиамином, B_6 , B_{12} , а также повышение сенсорной чувствительности при применении α -ЛК служат основанием для широкого применения комбинированного лечения у пациентов с ДДН [34–36, 40–42].

Рекомендуемой схемой терапии безболевой формы ДДН является курсовое применение (1–2 раза в год) пероральной формы препарата Октолипен® 600 мг/сут в течение не менее 3 мес. в комбинации с парентеральным введением препарата Комбилипен® 2 мл/сут в течение 10 дней с последующим переходом на таблетки Комбилипен® табс 3 раза в день в течение месяца.

Пациентам с болевой формой ДДН рекомендуется назначение парентеральной формы препарата Октолипен® 600 мг/сут в течение 2–3 нед. с переходом на таблетированную форму препарата в дозировке 600 мг/сут в течение не менее 3 мес., а также внутримышечное введение препарата Комбилипен® 2 мл в течение 10 дней с последующим приемом Комбилипен® табс 1–3 раза в день в течение месяца.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что патогенетически ориентированная сочетанная фармакотерапия препаратом α -ЛК Октолипен® и комбинированным витаминным комплексом Комбилипен® позитивно отражается на результатах лечения ДДН у больных СД и, наряду с традиционно применяемыми направлениями (сахароснижающие средства, антиконвульсанты, антидепрессанты), целесообразна к применению у данной категории больных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Целесообразность применения подобного подхода иллюстрируется следующим клиническим примером.

Пациент К., 67 лет, обратился с жалобами на повышенную утомляемость, сухость во рту, снижение чувствительности и зябкость стоп, ощущение жжения и покалывания в стопах, усиливающееся в ночное время, судороги в икроножных мышцах. Кроме того, за последние 6 мес. пациент отмечал затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице из-за нарастающей слабости в нижних конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что пациент не работает, пенсионер. Образование высшее техническое (инженер). Алкоголем не злоупотребляет, курит (индекс курения 18,3). Семейный анамнез отягощен по отцовской линии по сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Анамнез заболевания: СД 2-го типа диагностирован 16 лет назад, когда впервые при диспансерном обследовании выявлена гипергликемия натощак (8,7 ммоль/л). Была назначена стартовая терапия метформином. У эндокринолога наблюдается нерегулярно, диеты строго не придерживаются, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) регулярно не контролирует. При самоконтроле гликемии по глюкометру средний уровень глюкозы крови натощак составляет 9–10 ммоль/л, постпрандиально – 13–16 ммоль/л. В связи с сохраняющейся гипергликемией 9 лет назад самостоятельно увеличил дозу метформина до 2 550 мг в сутки (по 850 мг 3 раза в день после основных приемов пищи).

Страдает артериальной гипертензией более 10 лет, получает антигипертензивную терапию (периндоприл 5 мг утром, бисопролол 5 мг утром, амлодипин 10 мг вечером), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг вечером). Артериальное давление (АД) адаптировано на уровне 130/90 мм рт. ст.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Индекс массы тела 33,6 кг/м², рост 176 см, вес 104 кг. На фоне приема антигипертензивных препаратов АД 135/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Границы сердца расширены влево. Пульсация на периферических артериях стоп сохранена. Кожа стоп сухая, теплая, отмечается утолщение, шелушение, трещины кожи подошв. Иных патологических изменений в соматическом статусе не выявлено.

Неврологический статус: сознание ясное. Контактен, адекватен, ориентирован во времени, месте нахождения, собственной личности. Отмечается рефлексы орального автоматизма (Маринеску – Радовичи). Черепные нервы без патологии. Объем движений в руках и ногах не ограничен, тонус мышц не изменен. Мышечная сила верхних конечностей не изменена – 5 баллов, нижних конечностей – умеренно снижена (4 балла). Сухожильные рефлексы верхних конечностей снижены, коленные рефлексы снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют. Отмечается уменьшение поверхностной чувствительности (болевой и температурной) с уровня середины голени, снижение вибрационной чувствительности в первых пальцах стоп до 5 баллов (по градуированному камертону 128 Гц). При оценке проявлений ДДН согласно шкале NDS (Neuropathy Disability Score, оценка выраженности неврологического дефицита) – 9 баллов, по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score, шкала нейропатического симптоматического счета) – 6 баллов, по шкале NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9, шкала общей оценки симптомов нейропатии) – 15,3 балла.

При офтальмологическом обследовании выявлена не-пролиферативная ретинопатия, легкий отек макулы. Геморрагии отсутствуют.

Клинический анализ крови: без патологических изменений. Общий анализ мочи: глюкозурия 10 ммоль/л, белок, кетоновые тела отсутствуют. По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы крови натощак составил 9,2 ммоль/л, HbA1c – 8,9%. Обращает на себя внимание повышение уровня общего холестерина (7,8 ммоль/л), уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (4,41 ммоль/л при целевых значениях менее 1,8 ммоль/л). Функции печени и почек не нарушены. Выявлено снижение уровня витамина В₁₂ – показатель составил 194 пг/мл (при референсном диапазоне 197–771 пг/мл). Нарушений функции щитовидной железы не обнаружено.

Проводилась электронейромиография (ЭНМГ) с использованием прибора «Нейрон-Спектр 4 ВПМ». Исследовалось моторное и сенсорное проведение по малоберцовому и большеберцовому нервам по стандартной

методике. Результаты исследования свидетельствовали о снижении сенсорного проведения малоберцового и большеберцового нервов на 80% по демиелинизирующему типу, снижении моторного проведения малоберцовых нервов по аксоанально-демиелинизирующему типу на 30% с обеих сторон при относительном снижении проведения правой поверхностной порции на 50%, снижение моторного проведения большеберцовых нервов на 60% по демиелинизирующему типу.

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительных методов обследования диагностирована диабетическая дистальная симметрическая сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей. Проводилась коррекция антидиабетической терапии (доза метформина снижена до 1 500 мг/сут, к терапии добавлены сиаглиптин 100 мг утром и дапаглифлозин 10 мг днем), инициирована гиполипидемическая терапия (аторвастатин 20 мг вечером), проведены беседы о необходимости соблюдения диеты, отказа от курения, модификации образа жизни, пациент обучен уходу за кожей стоп.

В связи с наличием ДДН, а также выявленным дефицитом витамина В12, вероятнее всего, обусловленным длительным приемом высоких доз метформина, пациенту назначена комбинированная терапия препаратом α-ЛК Октолипен® в виде раствора для инфузий 600 мг/сут в сочетании с внутримышечным введением 2 мл/сут в течение 10 дней. На фоне парентерального введения препаратов через 10 дней терапии больной отметил улучшение самочувствия: практически исчезли парестезии и судороги в нижних конечностях в ночное время, нормализовалася сон, повысилась двигательная активность. Однако сохранялось ощущение онемения в стопах, в связи с чем были даны рекомендации продолжить терапию пероральной формой препарата Октолипен® 600 мг/сут утром натощак в течение 3 мес. в комбинации с приемом Комбилипен® табс по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца.

При контрольном обследовании через 12 нед. пациент отмечал повышение физической выносливости, жжение и покалывания в стопах не беспокоили, сократилась зона чувствительных нарушений. По данным оценки неврологического статуса было выявлено уменьшение проявлений полинейропатии: улучшение болевой и вибрационной чувствительности. Установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 9 до 6 баллов, при анализе показателей шкалы NSS также отмечалось уменьшение общей суммы баллов с 6 до 4. Выявлено снижение показателей шкалы NTSS-9 с 15,3 до 9,7 баллов. На фоне терапии уровень витамина В₁₂ вернулся в пределы референсного диапазона и составил 334 пг/мл. Выявлено улучшение электрофизиологических показателей после окончания курса лечения. Эффект комбинированной терапии проявлялся увеличением скорости проведения и приростом амплитудных значений моторных и сенсорных ответов: скорость проведения по чувствительным нервам увеличилась на 7,42 м/с, прирост амплитуды по чувствительным нервам – на 1,53 мВ; скорость проведения по двигательным нервам увеличилась на 3,53 м/с, амплитуда – на 0,93 мВ по окончании курса лечения.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость проведения у пациентов с СД адекватной сахароснижающей терапии в сочетании с диетой и строгим гликемическим контролем, обязательного подключения патогенетически ориентированной терапии, что приводит к оптимально возможным результатам снижения проявлений полинейропатии и обеспечивает предотвращение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Количество пациентов с ДДН неуклонно растет пропорционально увеличению числа больных СД. Оставаясь одним из самых частых осложнений диабета, ДДН значительно снижает качество жизни больных, приводит к серьезным последствиям в виде выраженной неврологической симптоматики, утрате трудоспособности, в ряде

случаев – к ампутациям и даже летальным исходам. При этом вопросы, касающиеся диагностики и лечения этого грозного осложнения, остаются не до конца решенными. Считаем, что лечение пациентов с СД и ДДН должно быть в первую очередь ориентировано на устранение гипергликемии и тщательный контроль показателей углеводного обмена, устранение модифицируемых факторов риска и изменение образа жизни больных. Наличие нейропатической боли требует назначения противосудорожных средств и антидепрессантов. Вместе с тем анализ литературных данных и собственный опыт указывают на необходимость комплексного подхода к фармакотерапии пациентов с СД и ДДН, в состав которой целесообразно включать препараты α -ЛК в сочетании с комплексом витаминов группы В.



Поступила / Received 21.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2025

Принята в печать / Accepted 08.07.2025

Список литературы / References

- Храмилин В, Демидова И, Игнатова О, Зеновко М. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. *Vrach.* 2009;(5):40–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/klsaa>.
- Khramilin V, Demidova I, Ignatova O, Zenovko M. Prevalence of diabetic polyneuropathy in new-onset type 2 diabetes mellitus. *Vrach.* 2009;(5):40–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/klsaa>.
- Трухан ДИ, Друк ИВ. Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum.* 2024;26(4):269–275. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.4.202756>. Trukhan DI, Druk IV. Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review. *Consilium Medicum.* 2024;26(4):269–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.4.202756>.
- Строков ИА, Мельниченко ГА, Альбекова ЖС, Зилов АВ, Ахмеджанова ЛТ. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни.* 2012;(1):25–32. Режим доступа: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/71>.
- Strokov IA, Melnichenko GA, Albekova ZhS, Zilov AV, Akhmedzhanova LT. The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type 1 diabetes. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2012;(1):25–32. (In Russ.) Available at: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/71>.
- Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkarnikorn K, Deerochanawong C. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2022;12(4):464–475. <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>.
- Sementina A, Cierznakowski M, Rogalska J, Piechowiak I, Spichalski M, Araszkiewicz A. A novel approach to alpha-lipoic acid therapy in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J Med Sci.* 2022;91(3):e714. <https://doi.org/10.20883/medicale714>.
- Fleming T, Nawroth PP. Reactive metabolites as a cause of late diabetic complications. *Biochem Soc Trans.* 2014;42(2):439–442. <https://doi.org/10.1042/BST20130265>.
- Kim KM, Kim YS, Jung DH, Lee J, Kim JS. Increased glyoxalase I levels inhibit accumulation of oxidative stress and an advanced glycation end product in mouse mesangial cells cultured in high glucose. *Exp Cell Res.* 2012;318(2):152–159. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.013>.
- Bönhof Gl, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev.* 2019;40(1):153–192. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00107>.
- Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep.* 2016;16(3):29. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0727-5>.
- Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1996–2013. <https://doi.org/10.1002/acn3.50892>.
- Capisce U, Moffa S, Impronta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients.* 2021;15(1):18. <https://doi.org/10.3390/nu15010018>.
- Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Djafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition.* 2019;59:121–130. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004>.
- Haghigatdoost F, Hariri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2019;849:115–123. <https://doi.org/10.1016/lejphar.2019.01.065>.
- Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab.* 2018;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0274-y>.
- Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas.* 2015;12(2):122–127. <https://doi.org/10.17392/798-15>.
- Ebada MA, Fayed N, Fayed L, Alkanj S, Abdelkarim A, Farwati H et al. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(4):2144–2156. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100842>.
- Ziegler D, Gries FA. α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1997;46(Suppl. 2):S62–S66. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.562>.
- Superti F, Russo R. Alpha-Lipoic Acid: Biological Mechanisms and Health Benefits. *Antioxidants.* 2024;13(10):1228. <https://doi.org/10.3390/antiox13101228>.
- Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии. *Эндокринология.* 2013;(1 специальный выпуск):50–54. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alfalipoevaya_kislota_v_lechenii_diabeticheskoy_polineyropatii.html.
- Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology.* 2013;(1 Suppl.):50–54. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alfalipoevaya_kislota_v_lechenii_diabeticheskoy_polineyropatii.html.
- Nguyen N, Takemoto JK. A Case for Alpha-Lipoic Acid as an Alternative Treatment for Diabetic Polyneuropathy. *J Pharm Pharm Sci.* 2018;21(1s):177s–191s. <https://doi.org/10.18433/jpps30100>.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
- Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2365–2370. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>.
- Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thiocctic acid (alpha-

- lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 1999;16(12):1040–1043. <https://doi.org/10.1046/j.14645491.1999.00190.x>.
25. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
26. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
27. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054–2060. <https://doi.org/10.2337/dc11-0503>.
28. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e25750. <https://doi.org/10.7759/cureus.25750>.
29. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(16):3634. <https://doi.org/10.3390/nu15163634>.
30. Tavares Bello TC, Capitão RM, Sequeira Duarte J, Azinheira J, Vasconcelos C. Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Port.* 2017;30(10):719–726. <https://doi.org/10.20344/amp.8860>.
31. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Sequist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(5):528–534. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044>.
32. Kril JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis.* 1996;11(1):9–17. <https://doi.org/10.1007/BF02080928>.
33. Scalabrinio G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol.* 2009;88(3):203–220. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.004>.
34. Cvijanović M, Simić S, Kopitović A, Raičević R. Neurophysiological evaluation of short-term outcome of pharmacological treatment of diabetic neuropathy. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(8):723–727. <https://doi.org/10.2298/VSP151209261C>.
35. Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(10):1204–1208. <https://doi.org/10.1111/dm.12240>.
36. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1199–1212. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13375>.
37. Khatab R, Albannawi M, Alhajmohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(4):e180422203716. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220418080959>.
38. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics.* 2017;140(5):e20171305. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1305>.
39. Mrozikiewicz-Rakowska B, Chylińska A, Sieńko D, Czupryniak L. Vitamin B12 in diabetes – a new treatment paradigm? *Clin Diabetol.* 2020;9(6):489–496. <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0060>.
40. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician.* 2019;22(1):E45–E52. <https://doi.org/10.3607/ppj/2019.22.E45>.
41. Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2016;7(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/jdi.12493>.
42. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
43. Cuyubamba O, Braga CP, Swift D, Stickney JT, Viel C. The Combination of Neurotropic Vitamins B1, B6, and B12 Enhances Neural Cell Maturation and Connectivity Superior to Single B Vitamins. *Cells.* 2025;14(7):477. <https://doi.org/10.3390/cells14070477>.
44. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, Troev D. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med.* 1997;39(4):5–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9575643/>.
45. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porochanavec M, Kempfer P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(3):220–224. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300405>.
46. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J.* 1997;74(12):803–808. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9557427/>.
47. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(4):311–316. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211460>.
48. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, Daoud Y, DeSouza C, Ovalle F et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126(2):141–149. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022>.
49. Дубинина ИИ, Берстнева СВ, Баранов ВВ, Азимкова ЛВ. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016;19(4):315–321. <https://doi.org/10.14341/DM7637>.
- Dubinina II, Berstneva SV, Baranov VV, Azimkova LV. Efficacy of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(4):315–321. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7637>.
50. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, Bondar AC, Pantici C, Maghioro O et al. Evaluating the Efficacy of the Treatment with Benfotiamine and Alpha-Lipoic Acid in Distal Symmetric Painful Diabetic Polyneuropathy. *Rev Chim.* 2019;70(9):3108–3114. <https://doi.org/10.37358/RC.19.9.7498>.
51. Rotaru A, Albu CV, Tudorascu DR, Catalin B, Gheonea M, Udrisoiu I, Iancau M. Thioctic Acid and Vitamin B Complex Improves Clinical Signs in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Rev Chim.* 2019;70(10):3614–3617. <https://doi.org/10.37358/RC.19.10.7607>.
52. Rotaru A, Tărcea GC, Ianău M. The Neuroprotective Role of Alpha Thioctic Acid and Vitamin B Complex in Diabetic Neuropathy – an Experimental Study. *Curr Health Sci J.* 2020;46(2):150–155. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.02.08>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Ворохобина

Написание текста – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Сбор и обработка материала – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Обзор литературы – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Анализ материала – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Редактирование – Н.В. Ворохобина, В.Л. Баранов, В.В. Калугина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Ворохобина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Vorokhobina

Text development – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeria A. Grishaeva

Collection and processing of material – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeria A. Grishaeva

Literature review – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeria A. Grishaeva

Material analysis – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeria A. Grishaeva

Editing – Natalia V. Vorokhobina, Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina

Approval of the final version of the article – Natalia V. Vorokhobina

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:

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natvorokh@mail.ru

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; bvl60@yandex.ru

Калугина Валентина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; kaluginavav@gmail.com

Шорохова Полина Борисовна, к.м.н., врач-эндокринолог, Центральная медико-санитарная часть №38 Федерального медико-биологического агентства России; 188540, Россия, Ленинградская обл., Сосновый Бор, ул. Космонавтов, д. 3; poliamina@gmail.com

Гришаева Валерия Андреевна, аспирант кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; valeriagrishaeva1313@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natvorokh@mail.ru

Vitalii L. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; bvl60@yandex.ru

Valentina V. Kalugina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; kaluginavav@gmail.com

Polina B. Shorokhova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Central Medical and Sanitary Unit No. 38, Federal Medical-Biological Agency; 3, Kosmonavtov St., Sosnovy Bor, Leningrad Region, 188540, Russia; poliamina@gmail.com

Valeriia A. Grishaeva, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; valeriagrishaeva1313@gmail.com

Туннельные невропатии нервов рук: клинические симптомы и тактика лечения

Л.Т. Ахмеджанова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

В.Ю. Щербанина, <https://orcid.org/0009-0002-3020-5704>

А.Ю. Солдатенкова, <https://orcid.org/0009-0000-0199-2919>, soldatenkovaa564@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Туннельные невропатии представляют собой распространенную группу заболеваний периферической нервной системы, развивающихся вследствие компрессии нервных стволов в анатомически узких каналах. В статье рассмотрены основные варианты компрессионных невропатий нервов рук, клинические симптомы, диагностические тесты и тактика лечения. Клинические проявления при туннельных невропатиях варьируют в зависимости от уровня компрессии и степени поражения нерва. Инструментальная диагностика включает в себя электронейромиографию, а также методы визуализации – УЗИ и МРТ, которые особенно цепны для дифференциальной диагностики и выявления структурных изменений как самого нерва, так и окружающих мягких тканей. Лечение туннельных невропатий зависит от стадии заболевания. На начальной стадии показана консервативная терапия: ортезирование, локальное введение кортикостероидов и модификация физической активности. При неэффективности консервативной терапии, наличии двигательных нарушений, стойких невропатических болях рекомендуется хирургическое лечение, направленное на декомпрессию нервного ствола. В комплексной терапии туннельных невропатий на любом этапе заболевания целесообразно включать высокодозные витамины группы В, оказывающие нейрометаболический эффект и способствующие регенерации поврежденных нервов. Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии. Раннее начало лечения позволяет достичь полного восстановления функции нерва, тогда как длительная компрессия может привести к необратимым изменениям, включая стойкие двигательные нарушения и атрофию мышц.

Ключевые слова: туннельные невропатии, синдром запястного канала, синдром кубитального канала, невропатия лучевого нерва, синдром круглого пронатора, синдром канала Гийона, витамины группы В, нейромультивит

Для цитирования: Ахмеджанова ЛТ, Щербанина ВЮ, Солдатенкова АЮ. Туннельные невропатии нервов рук: клинические симптомы и тактика лечения. *Медицинский совет*. 2025;19(12):101–108. <https://doi.org/10.21518/ms2025-308>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Entrapment neuropathies of the arm nerves: Clinical symptoms and therapeutic approaches

Louiza T. Akhmedzhanova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

Veronika Yu. Shcherbanina, <https://orcid.org/0009-0002-3020-5704>

Arina Yu. Soldatenkova, <https://orcid.org/0009-0000-0199-2919>, soldatenkovaa564@gmail.com

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

Abstract

Entrapment neuropathies are a common group of peripheral nervous system disorders that develop due to compression of nerve trunks as they pass through anatomically narrow canals. The article discusses the main types of compression neuropathies of the arm nerves, clinical symptoms, diagnostic tests and therapeutic approaches. Clinical manifestations of entrapment neuropathies fluctuate based on the level of compression and the degree of nerve injury. Diagnostic tools include electroneuromyography and visualization methods such as ultrasound and MRI, which are particularly valuable for differential diagnosis and detection of structural changes in the nerve itself and its surrounding soft tissues. Treatment of entrapment neuropathies depends on the stage of the disease. Initial treatment is conservative and may include orthotics, local administration of corticosteroids and modification of physical activities. If conservative therapy is ineffective and patients show movement disorders, persistent neuropathic pain, surgical treatment aimed at decompressing the nerve trunk is recommended. It is advisable to include high-dose B vitamins in the complex therapy of entrapment neuropathies at any stage of the disease, as they have neurometabolic effects and promote the regeneration of injured nerves. The prognosis of the disease is based on timely diagnosis and adequate therapy. Early treatment allows complete nerve function recovery, while prolonged compression can lead to irreversible changes, including persistent motor impairments and muscle atrophy.

Keywords: tunnel neuropathies, carpal tunnel syndrome, cubital canal syndrome, radial nerve neuropathy, round pronator syndrome, Guyon canal syndrome, B vitamins, neuromultivit

For citation: Akhmedzhanova LT, Shcherbanina VYu, Soldatenkova AYu. Entrapment neuropathies of the arm nerves: Clinical symptoms and therapeutic approaches. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-308>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туннельные невропатии занимают важное место в структуре патологий периферической нервной системы. Социальная и медицинская значимость компрессионных невропатий обусловлена их высокой распространенностю в популяции, а также негативным влиянием на качество жизни и работоспособность пациентов в связи с развитием невропатических болей, нарушением сна, снижением двигательных функций кисти. К сожалению, несмотря на типичные проявления туннельных невропатий, нередко пациенты длительное время наблюдаются с диагнозами «шейный остеохондроз» или «цервикобрахиалгия». И даже при постановке диагноза «туннельная невропатия», несмотря на существующие, утвержденные МФ РФ клинические рекомендации по мононевропатиям, пациентам длительно проводится консервативная терапия, а хирургическое лечение не рекомендуется. В результате пациенты попадают к хирургу с выраженной слабостью и гипотрофиями мышц рук, что снижает эффективность лечения [1].

Факторы риска туннельных невропатий: избыточный вес, профессиональная деятельность, травмы, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, акромегалия), системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, подагра), почечная и сердечная недостаточность, гормональные изменения (оральные контрацептивы, беременность, менопауза), а также генетическая предрасположенность [2].

НЕВРОПАТИИ СРЕДИННОГО НЕРВА

Синдром запястного канала (СЗК) – патологическое состояние, вызванное компрессией ствола срединного нерва на уровне запястного канала, не связанное с прямым повреждением или тракцией. СЗК – это наиболее часто встречающийся туннельный синдром, распространность которого в популяции составляет 4–5%, заболеваемость по всему миру достигает 14,4%. Чаще заболевают люди в возрасте 40–60 лет; соотношение женщин и мужчин равно 3:1 [3, 4]. Согласно эпидемиологическим данным, в течение жизни с данной патологией сталкивается около 10% населения. Наибольшая распространенность СЗК наблюдается среди женщин пожилого возраста [5].

Пусковым механизмом поражения нерва в запястном канале является отек участка нерва, связанный с затруднением венозного оттока по тонкостенным венам мезоневрия на фоне повышения давления в тканях внутри канала. Повышение давления внутри запястного канала ведет к нарушению микроциркуляции и последующей ишемии нерва [6]. СЗК клинически проявляется онемением, покалыванием, парестезиями и ноющими болями по ладонной поверхности 1–3 пальцев и лучевой половине 4-го пальца; реже боли могут иррадиировать на предплечье. Симптомы возникают вначале в ночное время, вынуждая пациента просыпаться и встрихивать рукой для облегчения симптомов, а затем и в дневное время, особенно при физических нагрузках на кисти [1]. При неврологическом осмотре выявляются нарушения чувствительности в дистальных

фалангах 1–4 пальцев кисти. На более поздних стадиях наблюдаются слабость противопоставления, сгибания и ладонного отведения большого пальца, гипотрофия мышц тенара. Для клинической диагностики СЗК во многих странах применяются опросники, среди которых наибольшее распространение получил Бостонский опросник (Boston Carpal Tunnel Questionnaire – BCTQ), который валидирован в РФ. Он позволяет достоверно оценить тяжесть симптомов, функциональный статус и эффективность лечения; однако его результатов недостаточно для принятия решения о необходимости оперативного вмешательства. Широкое применение в клинической практике нашли провокационные тесты, обладающие различной чувствительностью и специфичностью (таблица) [7–9]. Золотым стандартом инструментальной диагностики СЗК является электронейромиография (ЭНМГ). Диагностическими критериями СЗК являются увеличение дистальной/резидуальной латентности М-ответа, снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам срединного нерва [10]. УЗ-исследование (УЗИ) позволяет визуализировать срединный нерв, а также исследовать изменение его положения при движении в режиме реального времени. В качестве критериев диагностики используют увеличение площади поперечного сечения (ППС) нерва ($S \geq 0,11 \text{ см}^2$), а также разницу ППС на входе/выходе из запястного канала и на границе средней и нижней трети предплечья ($>0,02 \text{ см}^2$). Также наблюдается локальное усиление вакуляризации, деформация нерва по типу песочных часов и снижение эхогенности нерва в запястном канале [8]. МРТ редко используют в диагностике СЗК в связи с высокой стоимостью.

Лечение СЗК включает консервативные и хирургические методы. К консервативным методам лечения относится ношение ортеза, позволяющего снизить давление в запястном канале, как правило, рекомендованное в ночное время в течение 6 нед.; существуют также исследования, свидетельствующие в пользу результативности ортезирования и в дневное время. Ортезирование отличается малой стоимостью и отсутствием долговременных побочных эффектов, однако, по результатам систематического обзора, имеет низкую достоверность доказательств эффективности [11].

◆ **Таблица.** Чувствительность и специфичность методов диагностики синдрома запястного канала

◆ **Table.** Sensitivity and specificity of diagnostic methods for carpal tunnel syndrome

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Провокационные тесты		
• Тест Фалена	57	67
• Тест Тинеля	47	78
• Тест Дуркана	36–86	33–62
ЭНМГ	56–85	94–99
УЗИ	Увеличение ППС: 81–98 Разница ППС над входом в канал и внутри канала: 93,5	Увеличение ППС: 70–97,8 Разница ППС над входом в канал и внутри канала: 91,1

Примечание: ЭНМГ – электронейромиография, ППС – площадь поперечного сечения срединного нерва на уровне запястного канала.

Лечебные блокады с кортикоидами (КС) приводят к уменьшению отека и болевого синдрома, улучшению пространственного соотношения срединного нерва и запястного канала [5]. В систематическом обзоре N.L. Ashworth et al. показана эффективность местных инъекций КС в сравнении с плацебо в терапии легкого и среднетяжелого СЗК с сохранением положительных результатов лечения в течение 6 мес., а также преимущество высоких дозировок (экв. 80 мг метилпреднизолона) над средними (экв. 40 мг метилпреднизолона) и низкими (экв. 20 мг метилпреднизолона) спустя три и более месяцев после инъекции. При этом инъекции КС со средней степенью достоверности доказательств снижают выраженность симптомов и улучшают функциональное состояние, в то время как доказательства улучшения показателей ЭНМГ после блокады обладают низкой степенью достоверности [12]. Инъекции КС под УЗ-навигацией имеют более высокую эффективность в сравнении с инъекциями с опорой на анатомические ориентиры [13].

Физиотерапевтические методы, такие как низкоинтенсивная лазерная терапия, ультразвуковая терапия, могут применяться в комплексной терапии, но не имеют достоверной доказательной базы [14–16].

Хирургическое лечение СЗК направлено на декомпрессию срединного нерва путем пересечения поперечной связки запястья в продольном направлении, которое может осуществляться как из открытого, малоинвазивного доступа, так и эндоскопическим методом. В долгосрочной перспективе открытый и эндоскопический методы не имеют значимых различий [17]. В короткие сроки эндоскопическое вмешательство может обладать рядом преимуществ: 1) раннее возвращение к работе; 2) относительное улучшение мышечной силы в послеоперационном периоде; 3) меньший риск болезненности рубца; 4) большая удовлетворенность пациентов. Однако есть и недостатки, такие как высокая стоимость метода, больший риск повреждения срединного нерва и более высокий риск неэффективности лечения, например, из-за недосечения поперечной связки запястья [18]. Для пациентов с известными анатомическими аномалиями, историей переломов, ранее проведенным безуспешным оперативным вмешательством по поводу СЗК и теносиновитом, открытый метод операции является методом выбора [10]. В вопросе выбора тактики лечения СЗК следует учитывать тяжесть заболевания: при легком течении и краткосрочных клинических проявлениях допустимо консервативное лечение [19]. В долгосрочной перспективе оперативное лечение, вероятно, обеспечивает более значительное улучшение клинической картины в сравнении с ортезированием и мануальной терапией, хотя его преимущества в отношении симптомов и функции кисти сравнительно невелики [20]. Учитывая также больший риск осложнений при оперативном лечении, консервативные методы лечения могут обеспечить достаточную эффективность для значительной части популяции при минимальном риске, что оправдывает их роль как передового способа лечения СЗК [19].

Предикторами низкой эффективности оперативного лечения могут являться наличие у пациента сахарного диабета, слабость и атрофия мышц тенара (3-я стадия СЗК) [1].

Более благоприятные результаты декомпрессии характерны для пациентов, у которых ранее отмечена эффективность инъекций КС [21]. Частота повторных операций по причине безуспешности первичного вмешательства составляет 1,5%. Факторами риска повторной операции являются мужской пол, курение и единовременная билатеральная декомпрессия срединного нерва [22]. Среди новых симптомов в послеоперационном периоде возможна болезненность рубца (19–61% оперированных), а также аллодиния в области тенара и гипотенара при опоре на кисть (“pillar pain”), которая наблюдается у 6–36% оперированных [23, 24].

Следующим уровнем компрессии срединного нерва является круглый пронатор, хотя сам фиброзно-мышечный канал, образованный локтевой и лучевой головками круглого пронатора, редко является местом компрессии. На сегодняшний день «синдром круглого пронатора» является собирательным термином, объединяющим и другие уровни компрессии срединного нерва в этой области: фиброзная арка поверхности сгибателя пальцев, апоневроз двуглавой мышцы плеча, надмыщелковый отросток и связка Стразерса. Компрессии срединного нерва предрасполагают повторные форсированные пронаторные движения с одновременным сгибанием пальцев. Основной жалобой пациентов является боль в области верхней половины ладонной поверхности предплечья, иррадиирующая в дистальном направлении. Ночные парестезии нехарактерны в отличие от СЗК. Изменения чувствительности, в отличие от СЗК, распространяются на ладонную поверхность кисти [25]. Давление на круглый пронатор в проекции срединного нерва в течение 30 сек позволяет воспроизвести парестезии. В качестве провоцирующего теста также эффективна комбинация пронации с сопротивлением [26]. Результаты ЭНМГ часто негативны, но могут выявить сопутствующий СЗК, что позволяет выявить двойной уровень компрессии. УЗИ является методом выбора и позволяет выявить точный уровень компрессии.

Консервативное лечение синдрома круглого пронатора включает изменение или отказ от видов деятельности, усугубляющих симптомы, физиотерапию и трудотерапию, нестероидные противовоспалительные препараты и местные инъекции кортикоидов или местных анестетиков [27]. В случае если после шести и более недель консервативного лечения оно оказывается несостоительным, следует рассмотреть возможность хирургического лечения [25].

НЕВРОПАТИИ ЛОКТЕВОГО НЕРВА

Синдром кубитального канала (СКК) – вторая по распространенности компрессионная невропатия, симптомы которой испытывают от 1,8 до 5,9% в популяции [28]. Частота встречаемости выше среди мужчин, а также лиц пожилого возраста [4]. В основе СКК лежит сдавление локтевого нерва под связкой Осборна, которая растянута между медиальным надмыщелком плечевой кости и локтевым отростком локтевой кости. Продолжительное сгибание руки в локтевом суставе ведет к многократному повышению давления в кубитальном канале. Пациенты с СКК жалуются на онемение, покалывание и жжение в четвертом и пятом пальцах,

а также локтевой стороне кисти, возникающие после длительного сгибания предплечья, особенно по ночам. По мере прогрессирования заболевания симптомы становятся постоянными, развивается мышечная слабость и неловкость отведения и приведения 4-го и 5-го пальцев. При отсутствии лечения быстро появляется атрофия мышц гипотенара и передней межкостной мышцы с развитием «когтеобразной» деформации 4-го и 5-го пальцев [29]. Сгибание в локтевом суставе и прямое давление на локтевой нерв в кубитальном канале в течение минуты, приводящее к возникновению парестезий, является информативным диагностическим тестом СКК. Также широко используется симптом Тинеля на уровне кубитального канала. Чувствительность ЭНМГ при СКК ниже, чем при СЗК. Сочетание УЗИ и ЭНМГ может повысить чувствительность до 98%, в то время как только ЭНМГ обладает чувствительностью 78% [30]. Увеличение ППС локтевого нерва, по данным УЗИ, имеет чувствительность 80% [31].

Развитие синдрома канала Гийона обусловлено сдавлением локтевого нерва в канале, образованном гороховидной костью, крючком крючковидной кости, ладонной пястной связкой и короткой ладонной мышцей. Предрасполагает к повреждению локтевого нерва в канале вело- и мотоспорт, давление рабочими инструментами, использование костылей. Нередки случаи компрессии нерва на этом уровне мышцей (22,4% случаев); также может быть гигрома (30,4% оперированных пациентов), липома и другие опухоли, сосудистые мальформации. Часто причиной заболевания является травма [32, 33]. Клинически заболевание характеризуется болью и парестезиями в области иннервации локтевого нерва на ладони, а также слабостью приведения и отведения 5-го и 4-го пальцев кисти, положительными тестами Тинеля и Фромена [34]. ЭНМГ в диагностике синдрома канала Гийона обладает чувствительностью 80% [33]. УЗИ позволяет обнаружить увеличение ППС нерва в сравнении с контралатеральной стороной и исключить другие причины компрессии нерва.

При лечении синдрома кубитального канала легкой степени целесообразно придерживаться консервативных методов лечения. Модификация физической активности в сочетании с ортезированием с фиксацией верхней конечности в положении сгибания на 45 градусов в локтевом суставе в ночное время в течение 3 мес. позволяет добиться улучшения у 88% пациентов [35]. Инъекции КС не имеют высокого уровня доказательности [36]. У пациентов с легкой степенью СКК консервативное лечение приводит к благоприятному исходу в 58,7% случаев [37]. В случае если консервативное лечение неэффективно в течение 3 мес., а также при наличии у пациента мышечных атрофий, контрактур и аксонопатии, по данным ЭНМГ, показано хирургическое лечение [29].

Хирургическое лечение у пациентов с легкой степенью компрессии локтевого нерва показывает высокую эффективность. К возможным методам оперативного лечения относятся декомпрессия без перемещения, эндоскопическая декомпрессия, декомпрессия из минимального доступа, медиальная эпикондилэктомия и переднее перемещение нерва. Открытая декомпрессия с или без эпикондилэктомии является наиболее безопасным методом [38].

Основная причина несостоительности простой декомпрессии связана с передним подвывихом, который встречается в 2,4–17% случаев. Если интраоперационно обнаруживается, что локтевой нерв не остается стабильным в локтевой борозде при сгибании локтя (медиальная сторона локтевого нерва не должна подниматься выше уровня медиального надмыщелка), это является основанием для перехода к передней транспозиции нерва [39]. Предиктором плохого прогноза после хирургического вмешательства является только степень тяжести заболевания [40]. Исход повторной операции при рефрактерном СКК чаще благоприятен; при этом вероятность возникновения потребности в ревизии, вероятно, не зависит от вида первичной операции [41].

НЕВРОПАТИИ ЛУЧЕВОГО НЕРВА

Частота компрессионной невропатии лучевого нерва составляет 2,97:100000 среди мужчин и 1,42:100 000 – среди женщин [42]. Компрессия лучевого нерва наиболее часто происходит на уровне спирального канала. Объективно наиболее значимым клиническим симптомом является острое развитие пареза в разгибателях кисти и пальцев, а также чувствительные нарушения в зоне иннервации поверхностного лучевого нерва. В диагностике синдрома спирального канала важная роль отводится именно клиническому обследованию пациента, т. к. результаты инструментального обследования (УЗИ, ЭНМГ) не всегда выявляют компрессию и используются преимущественно для исключения других причин невропатии. Для диагностики «синдрома супинатора», компрессии лучевого нерва на уровне латеральной поверхности локтевого сустава, используют «тест девяток», подразумевающий условное разделение проксимальной области предплечья на 9 равных квадратов, позволяющий точнее локализовать неспецифические болевые ощущения для исключения других причин болей в предплечье, особенно латерального эпикондилита. Важным диагностическим тестом является также разгибание среднего пальца с сопротивлением, позволяющее воспроизвести характерные болевые ощущения [43].

Консервативное лечение невропатии лучевого нерва при компрессии на уровне спирального канала также включает ортезирование, а именно фиксацию запястья в положении разгибания в сочетании с рекомендацией избегать пронации и разгибания локтя во время повседневной активности, лечебные блокады. Пациентам также могут быть рекомендованы упражнения по укреплению мышц вращательной манжеты плеча и лопаток для формирования правильной рабочей позы и включения в работу мышц плечевого пояса вместо мышц предплечья [44]. Локальные инъекции КС эффективны в купировании симптомов у 57–61% пациентов [45]. Хирургическое лечение редко применяется при синдроме спирального канала в связи с благоприятным прогнозом заболевания. Предвестниками неблагоприятного исхода декомпрессии лучевого нерва в радиальном канале могут быть сочетанные компрессионные невропатии и латеральный эпикондилит [46].

Альтернативным вариантом поражения лучевого нерва и его ветвей с похожей клинической картиной

является феномен фокальной констрикции (ФФК), характеризующийся одновременно возникающими интенсивными невропатическими болями и парезом мышц-разгибателей кисти и пальцев. При данной патологии возникает перекрут как ствола нерва, так и отдельных его фасцикул. Морфологически в основе этого заболевания, вероятнее всего, лежит локальное аутоиммунное воспаление тканей, поэтому отдельные авторы считают ФФК вариантом невралгической амиотрофии [47]. При ЭНМГ выявляется аксональная дегенерация [48]. Наибольшей чувствительностью (87,93%) обладает УЗИ нерва, однако при глубоком залегании нерва или его прохождении за костной структурой информативность метода снижается [49]. Несмотря на наличие неинвазивных методов визуализации, более половины случаев фокальной констрикции выявляется в ходе оперативного вмешательства, который является методом выбора в лечении данного заболевания [47].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЙ

А.С. Гильвег с соавт. показали, что среди пациентов с СЗК диагноз был поставлен только в 34% [1]. В основном туннельные невропатии приходится дифференцировать с шейными радикулопатиями (ШР). Поставить правильный диагноз помогает грамотное клиническое обследование, диагностические тесты. Так, для подтверждения диагноза «ШР» возможно выполнение «кластера Уэйнера», включающего 4 теста: тест Спурлинга, ипсилатеральное вращение шеи, дистракцию шеи и тест натяжения верхней конечности. Диагноз «ШР» подтвержден в случае, если хотя бы 3 из 4 тестов положительны [50]. Помогают поставить диагноз и инструментальные методы – МРТ, ЭНМГ, ЭМГ, УЗИ.

ВЫСОКОДОЗНЫЕ ВИТАМИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЙ

Комплексное лечение туннельных невропатий на любой стадии заболевания как при консервативном лечении, так и после оперативного вмешательства включает в себя назначение нейротропных витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Витамин В1 (тиамин) необходим при многих физиологических процессах: поддержании функции мембран нервных клеток, синтезе миелина и нейромедиаторов. Однако основной функцией тиамина является участие в энергетическом обмене, а именно в процессах пентозофосфатного пути, гликолиза и цикла Кребса. Данные процессы обеспечивают нервную ткань энергией. Улучшая энергетический обмен, тиамин играет важную роль в процессе регенерации нервов. Тиамин обладает антиоксидантными свойствами, защищая нервы от повреждающего действия свободных радикалов [51]. Витамин В6 (пиридоксин) является коферментом синтеза многих нейромедиаторов, обеспечивая синаптическую передачу между нейронами. Коферменты участвуют в синтезе тирамина, адреналина, гистамина, а также серотонина, играющего важную роль в работе антиноцицептивной системы [52]. Пиридоксин может ингибировать высвобождение глутамата, подавляя вход в клетку

ионов кальция и протеинкиназы С. За счет увеличения синтеза ГАМК пиридоксин уравновешивает активность возбуждающих глутаматергических нейронов. Также пиридоксин, участвуя в регуляции обмена аминокислот, активирует синтез миелиновой оболочки нервов, главным образом, сфинголипидов, и транспортных белков в осевых цилиндрах, что способствует регенерации поврежденных нервов, ущемленных в анатомически узких каналах. Витамин В12 (цианокобаламин) играет ведущую роль в процессе гемопоэза и эритропоэза, но также участвует в синтезе ДНК и олигодендроцитов, продуцирующих миелин, обладает собственным анальгетическим эффектом [53, 54]. Также имеются накопленные данные об улучшении регенерации поврежденных нервных окончаний и аксонов. Терапевтический эффект витамина В12 включает нормализацию регуляции множества нейротрофических факторов, а именно фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга, в также возможное усиление белкового метаболизма [55].

Одним из препаратов, содержащих высокие дозы витаминов группы В, является Нейромультивит, представленный на российском рынке в двух лекарственных формах: инъекции и таблетки. Инъекционная форма препарата содержит 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1000 мкг цианокобаламина. В таблетированной форме также присутствуют все три витамина: 100 мг тиамина, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 200 мкг цианокобаламина. Нейромультивит в таблетированной форме содержит наиболее высокое содержание цианокобаламина среди препаратов витаминов группы В. Традиционно используется ступенчатая схема назначения препарата: Нейромультивит в виде инъекций по 1 ампуле 1 раз в день в течение 5–10 дней, затем переход на таблетированную форму Нейромультивита по 1 таблетке 1–3 раза в день сроком до 3 мес. [56]. Такой поэтапный подход способствует быстрому купированию симптомов и стабильному восстановлению периферических нервов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем собственное клиническое наблюдение. Пациентка Ю., 67 лет, поступила в отделение КНБ им. А.Я. Кожевникова с жалобами на онемение, покалывание, периодически жгучие боли интенсивностью до 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в правой кисти, уменьшающиеся при встрихивании кистью, усиливающиеся при физических нагрузках. Из анамнеза: больной себя считает с осени 2023 г., когда впервые отметила вышеописанные симптомы сначала в ночное время, по поводу чего пациентка просыпалась, нарушился сон. А с января 2025 г. – и в дневное время, особенно при физических нагрузках (разговор по телефону, приготовление пищи). Пациентка страдает сахарным диабетом 2-го типа, в настоящее время компенсированный. В неврологическом статусе: гипалгезия в дистальных фалангах 1–4 пальцев правой кисти, (+) симптомы Фалена, Дуркана справа, Тинеля на уровне запястного канала с 2 сторон. Парезов, гипотрофий нет.

Протокол ЭНМГ: 1). N. medianus dext. (m. abd. abd. pol br.): амплитуда М-ответа 4,8 мВ – норма ($N > 3,5$ мВ). Скорость

распространения возбуждения (СРВ) на предплечье 50,0 м/с – норма ($N > 50$ м/с). Резидуальная латенция 3,9 мс – выше нормы ($N < 2,5$ мс). 2). N. medianus sin. (m. abd. abd. pol.br.): амплитуда M-ответа 4,4 мВ – норма ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на предплечье 50,0 м/с – норма, на плече 66,7 м/с – норма ($N > 50$ м/с). Резидуальная латенция 2,4 мс – норма ($N < 2,5$ мс). 3). N. Medianus dext: амплитуда S-ответа 37,3 мкВ – норма ($N > 5,0$ мкВ), СРВ на кисти 31,8 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). 4). N. medianus sin.: амплитуда S-ответа 16,1 мкВ – норма ($N > 5,0$ мкВ), СРВ на кисти 48,0 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Заключение ЭНМГ: признаки синдрома запястного канала справа в виде увеличения показателя резидуальной латенции и снижения СРВ по чувствительным волокнам срединного нерва на уровне запястья. Слева – начальные признаки в виде снижения СРВ по чувствительным волокнам срединного нерва.

При УЗИ: в проксимальном отделе срединный нерв не изменен. На запястье перед входом в карпальный канал выявлено локальное увеличение площади поперечного сечения (ППС) до 14 мм², эхогенность снижена, волокнистая дифференцировка нечеткая. Индекс утолщения нерва (запястье/предплечье) – 2,8 (норма до 1,9). В режиме ЦДК – усиление васкуляризации нерва. В продольном сечении – деформация нервного ствола (картина «песочных часов»), эхогенность нерва и степень волокнистой дифференцировки снижены (рис. 1, 2). На выходе из карпального канала в области деления на ветви – умеренное утолщение нерва. Поперечная карпальная связка толщиной до 0,12 см (норма до 0,12 см). Дополнительных образований в проекции карпального канала не визуализируется (рис. 1, 2, 3).

Клинический диагноз: Синдром запястного канала справа 2-й ст. Пациентке было назначено следующее лечение: ношение ортеза на правую кисть в ночное время в течение 3 мес., ограничить физические нагрузки на правую кисть, контроль уровня глюкозы в крови. Из медикаментозной терапии был назначен препарат Нейромультивит 2,0 мл в/м в течение 10 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь по 1 таблетке 3 раза в день сроком на 1 мес. В данном случае препарат Нейромультивит является также патогенетическим средством, защищающим периферические нервы вследствие метаболических нарушений у пациентов с СД. При повторной консультации через 1,5 мес. состояние пациентки значительно улучшилось – исчезли дневные парестезии, снизилась интенсивность боли в правой кисти, улучшился сон. Однако периодически ночные боли сохранялись, в связи с чем была проведена лечебная блокада с анестетиком и бетаметазоном в область запястного канала справа под УЗ-навигацией. При контрольном осмотре через 3 мес. состояние пациентки удовлетворительное. Жалоб нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен обзор вариантов поражения нервов рук. На ранней стадии заболевания эффективно консервативное лечение, включающее в себя избегание провоцирующих компрессию поз, ортезирование

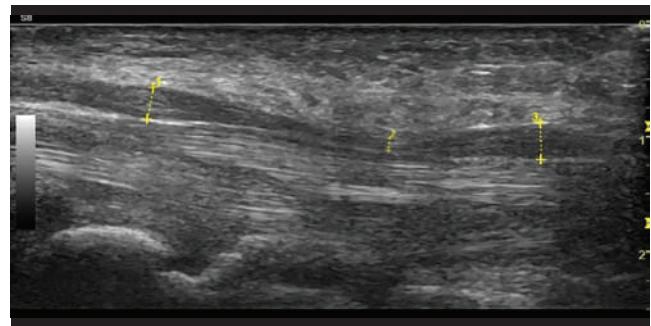
● **Рисунок 1.** УЗИ срединного нерва на уровне запястья, поперечное сканирование, увеличение площади поперечного сечения нерва перед местом компрессии

● **Figure 1.** Ultrasound of the median nerve at the wrist level, transverse scanning, increased cross sectional area (CSA) of a peripheral nerve before the compression site



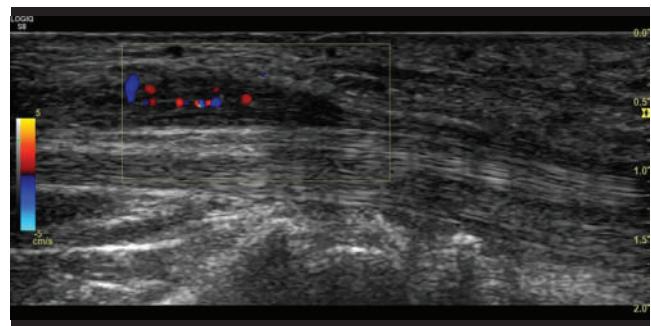
● **Рисунок 2.** УЗИ в продольном сканировании срединного нерва на уровне запястья. Деформация контура нерва под поперечной связкой запястья

● **Figure 2.** Longitudinal ultrasound scanning of the median nerve at the wrist level. Distortions in the nerve boundary under the transverse carpal ligament



● **Рисунок 3.** УЗИ в продольном сканировании срединного нерва на уровне запястья, усиление кровотока в толще нерва в режиме цифрового дуплексного сканирования

● **Figure 3.** Longitudinal ultrasound scanning of the median nerve at the wrist level, increased blood flow in the thickness of the nerve, as detected by digital duplex scanning



и назначение высокодозных витаминов группы В. Своевременная диагностика и правильная тактика лечения ведения пациентов позволят нивелировать клинические симптомы на ранней стадии заболевания, предотвратить прогрессирование заболевания и развитие двигательных нарушений.



Поступила / Received 20.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2025

Принята в печать / Accepted 14.07.2025

Список литературы / References

- Гильвег АС, Парфенов ВА, Евзиков ГЮ. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):46–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-46-51>. Gilveg AS, Parfenov VA, Evzikov GY. Carpal tunnel syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-46-51>.
- Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain Rep*. 2020;5(4):e829. [https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000000829](https://doi.org/10.1097/PR9.00000000000000829).
- Gebrye T, Jeans E, Yeowell G, Mbada C, Fatoye F. Global and Regional Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome: A Meta-Analysis Based on a Systematic Review. *Musculoskeletal Care*. 2024;22(4):e70024. <https://doi.org/10.1002/msc.70024>.
- Latinovic R, Gulliford MC, Hughes RAC. Incidence of common compressive neuropathies in primary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):263–265. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066696>.
- Padua L, Cuccagna C, Giovannini S, Coraci D, Pelosi L, Loret C et al. Carpal tunnel syndrome: updated evidence and new questions. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):255–267. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00432-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00432-x).
- Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences*. 2015;20(1):4–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630774>.
- Dabbagh A, MacDermid JC, Yong J, Packham TL, Grewal R, Boutsikari EC. Diagnostic Test Accuracy of Provocative Maneuvers for the Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2023;103(6):pzad029. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad029>.
- Салтыкова ВГ, Малеций ЭЮ, Канышина ДС. Ультразвуковое исследование срединного нерва при диагностике синдрома запястного канала. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;1(2):39–62. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-39-62>. Saltykova VG, Maletskiy EYu, Kanshina DS. Median nerve ultrasound in carpal tunnel syndrome diagnosis (pictorial review). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;1(2):39–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-39-62>.
- Wipperman J, Goertl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):993–999. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075090>.
- Osiak K, Elnazir P, Walocha JA, Pasternak A. Carpal tunnel syndrome: state-of-the-art review. *Folia Morphol*. 2022;81(4):851–862. <https://doi.org/10.5603/fm.a2021.0121>.
- Karjalainen TV, Lusa V, Page MJ, O'Connor D, Massy-Westropp N, Peters SE. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD010003. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010003.pub2>.
- Ashworth NL, Bland JDP, Chapman KM, Tardif G, Albarqouni L, Nagendran A. Local corticosteroid injection versus placebo for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD015148. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015148>.
- Yang FA, Shih YC, Hong JP, Wu CW, Liao CD, Chen HC. Ultrasound-guided corticosteroid injection for patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):10417. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89898-7>.
- Rankin IA, Sargeant H, Rehman H, Gurusamy KS. Low-level laser therapy for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD012765. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012765>.
- Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(6):CD009899. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009899>.
- Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Therapeutic ultrasound for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD009601. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009601.pub2>.
- Atroshi I, Hofer M, Larsson GU, Ranstam J. Extended Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Open vs Endoscopic Release Surgery for Carpal Tunnel Syndrome. *JAMA*. 2015;314(13):1399–1401. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12208>.
- Sayegh ET, Strauch RJ. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):1120–1132. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3835-z>.
- Shi Q, Bobos P, Lalone EA, Warren L, MacDermid JC. Comparison of the Short-Term and Long-Term Effects of Surgery and Nonsurgical Intervention in Treating Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hand*. 2020;15(1):13–22. <https://doi.org/10.1177/1558944718787892>.
- Lusa V, Karjalainen TV, Pääkkönen M, Rajamäki TJ, Jaatinen K. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD001552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001552.pub3>.
- Edgell SE, McCabe SJ, Breidenbach WC, Laljoie AS, Abell TD. Predicting the outcome of carpal tunnel release. *J Hand Surg Am*. 2003;28(2):255–261. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2003.50031>.
- Westenberg RF, Oflazoglu K, de Planque CA, Jupiter JB, Eberlin KR, Chen NC. Revision Carpal Tunnel Release: Risk Factors and Rate of Secondary Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(5):1204–1214. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006742>.
- Ahcan U, Arnez ZM, Bajrović F, Zorman P. Surgical technique to reduce scar discomfort after carpal tunnel surgery. *J Hand Surg Am*. 2002;27(5):821–827. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2002.35083>.
- Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J*. 2008;77(1):6–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18269111>.
- Dididze M, Tafti D, Sherman AL. Pronator Teres Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Balcerzak AA, Ruzik K, Tubbs RS, Konschake M, Podgórski M, Borowski A et al. How to Differentiate Pronator Syndrome from Carpal Tunnel Syndrome: A Comprehensive Clinical Comparison. *Diagnostics*. 2022;12(10):2433. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102433>.
- Carter GT, Weiss MD. Diagnosis and Treatment of Work-Related Proximal Median and Radial Nerve Entrapment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(3):539–549. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.04.001>.
- An TW, Evanoff BA, Boyer MI, Osei DA. The Prevalence of Cubital Tunnel Syndrome: A Cross-Sectional Study in a U.S. Metropolitan Cohort. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(5):408–416. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01162>.
- Ханнанова ИГ, Галлямов АР, Богов АА млад., Журавлев МР, Богов АА. Синдром кубитального канала. Литературный обзор. *Практическая медицина*. 2017;109(8):164–167. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/sindrom-kubitalnogo-kanala-literaturnyj-obzor>. Khannanova IG, Gallyamov AR, Bogov AA Jr, Zhuravlev MR, Bogov AA. Cubital channel syndrome. Literature review. *Practical Medicine*. 2017;109(8):164–167. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/sindrom-kubitalnogo-kanala-literaturnyj-obzor>.
- Beekman R, Van Der Plas JP, Uitdehaag BM, Schellens RL, Visser LH. Clinical, electrodiagnostic, and sonographic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve*. 2004;30(2):202–208. <https://doi.org/10.1002/mus.20093>.
- Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *Muscle Nerve*. 2011;43(5):627–635. <https://doi.org/10.1002/mus.22019>.
- Dodds GA 3rd, Hale D, Jackson WT. Incidence of anatomic variants in Guyon's canal. *J Hand Surg Am*. 1990;15(2):352–355. [https://doi.org/10.1016/0363-5023\(90\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0363-5023(90)90122-8).
- Lee JH, Lee JK, Park JS, Kim DH, Baek JH, Yoon BN et al. Characteristics of surgically treated Guyon canal syndrome: A multicenter retrospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(9):3269–3278. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.049>.
- Aleksenko D, Varacallo MA. Guyon Canal Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Shah CM, Calfee RP, Gelberman RH, Goldfarb CA. Outcomes of rigid night splinting and activity modification in the treatment of cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2013;38(6):1125–1130. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.02.039>.
- Caliandro P, La Torre G, Padua R, Giannini F, Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD006839. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006839.pub4>.
- Osei DA, Groves AP, Bommarito K, Ray WZ. Cubital Tunnel Syndrome: Incidence and Demographics in a National Administrative Database. *Neurosurgery*. 2017;80(3):417–420. <https://doi.org/10.1093/neuro/nwy061>.
- Wade RG, Griffiths TT, Flather R, Burr NE, Teo M, Bourke G. Safety and Outcomes of Different Surgical Techniques for Cubital Tunnel Decompression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024352. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24352>.
- Bartels RH, Menovsky T, Van Overbeeke JJ, Verhagen WI. Surgical management of ulnar nerve compression at the elbow: an analysis of the literature. *J Neurosurg*. 1998;89(5):722–727. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.5.0722>.
- Suzuki T, Iwamoto T, Shizuka K, Suzuki K, Yamada H, Sato K. Predictors of postoperative outcomes of cubital tunnel syndrome treatments using multiple logistic regression analysis. *J Orthop Sci*. 2017;22(3):453–456. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2017.01.003>.
- Kholinne E, Alsharidah MM, Almutair O, Aljasser S, Alhouthali W, Kwak JM et al. Revision surgery for refractory cubital tunnel syndrome: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(5):867–876. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.03.020>.
- Ansari FH, Juergens AL. Compressive radial mononeuropathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491452>
- Moradi A, Ebrahimzadeh MH, Jupiter JB. Radial Tunnel Syndrome, Diagnostic and Treatment Dilemma. *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(3):156–162. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213698>.
- Cleary CK. Management of radial tunnel syndrome: a therapist's clinical perspective. *J Hand Ther*. 2006;19(2):186–191. <https://doi.org/10.1197/j.jht.2006.02.020>.
- Marchese J, Coyle K, Cote M, Wolf JM. Prospective Evaluation of a Single Corticosteroid Injection in Radial Tunnel Syndrome. *Hand*. 2019;14(6):741–745. <https://doi.org/10.1177/1558944718787282>.
- Levina Y, Dantuluri PK. Radial Tunnel Syndrome. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2021;14(3):205–213. <https://doi.org/10.1007/s12178-021-09703-w>.

47. Дружинин ДС, Наумова ЕС, Никитин СС, Спирин НН. Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы. *Невро-мышечные болезни*. 2019;9(1):24–31. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-24-31>.
- Druzhinin DS, Naumova ES, Nikitin SS, Spirin NN. The phenomenon of focal peripheral nerve constriction: review of the literature. *Nervno-Myshchennye Bolezni*. 2019;9(1):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-24-31>.
48. Granata G, Tomasello F, Sciarrone MA, Stifano V, Lauretti L, Luigetti M. Neuralgic Amyotrophy and Hourglass Nerve Constriction/Nerve Torsion: Two Sides of the Same Coin? A Clinical Review. *Brain Sci.* 2024;14(1):67. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010067>.
49. Deng H, Lu B, Yin C, Xu Y, Ding Y, Mi Y, Xu P. The Effectiveness of Ultrasoundography in the Diagnosis of Spontaneous Hourglasslike Constriction of Peripheral Nerve in the Upper Extremity. *World Neurosurg.* 2020;134:e103–e111. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.111>.
50. Sebastian D. Triangular interval syndrome: A differential diagnosis for upper extremity radicular pain. *Physiother Theory Pract.* 2010;26(2):113–119. <https://doi.org/10.3109/09593980802698040>.
51. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>.
52. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине с применением витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>. Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-98-102>.
53. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(3):119–126. <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.
- Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Nikolaev MD. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.
54. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>.
- Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>.
55. Ахмеджанова ЛТ, Мандра ЕВ, Янкаева ТА, Солоха ОА. Трудный пациент с полиневропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(10):106–114. <https://doi.org/10.21518/ms2023-243>.
- Akhmedzhanova LT, Mandra EV, Yanakaeva TA, Solokha OA. Difficult patient with polyneuropathy: CIDP associated with type 1 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(10):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-243>.
56. Шавловская ОА. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):118–123. <https://doi.org/10.17116/jneuro201711791118-123>.
- Shavlovskaya OA. Neurotropic effect of B vitamins in the complex treatment of pain syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro201711791118-123>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Т. Ахмеджанова

Концепция и дизайн исследования – Л.Т. Ахмеджанова

Написание текста – Л.Т. Ахмеджанова, А.Ю. Солдатенкова

Сбор и обработка материала – Л.Т. Ахмеджанова, А.Ю. Солдатенкова

Обзор литературы – Л.Т. Ахмеджанова, В.Ю. Щербанина, А.Ю. Солдатенкова

Анализ материала – Л.Т. Ахмеджанова

Редактирование – Л.Т. Ахмеджанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Т. Ахмеджанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Louiza T. Akhmedzhanova

Study concept and design – Louiza T. Akhmedzhanova

Text development – Louiza T. Akhmedzhanova, Veronika Yu. Shcherbanina

Collection and processing of material – Louiza T. Akhmedzhanova, Veronika Yu. Shcherbanina

Literature review – Louiza T. Akhmedzhanova, Veronika Yu. Shcherbanina, Arina Yu. Soldatenkova

Material analysis – Louiza T. Akhmedzhanova

Editing – Louiza T. Akhmedzhanova

Approval of the final version of the article – Louiza T. Akhmedzhanova

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:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

Щербанина Вероника Юрьевна, к.м.н., врач функциональной диагностики Университетской клинической больницы №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Солдатенкова Арина Юрьевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; soldatenkova564@gmail.com

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

Veronika Yu. Shcherbanina, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics at University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Arina Yu. Soldatenkova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; soldatenkova564@gmail.com

Анти-CD20-терапия и планирование беременности при рассеянном склерозе

Н.В. Хачанова^{1,2}✉, voroba.nat@mail.ru, В.С. Краснов³, Е.П. Евдошенко⁴, И.В. Закройщикова⁵, Д.С. Касаткин⁶, Д.С. Коробко^{7,8}, С.А. Котий⁹, П.А. Кузнецов¹, Е.С. Новикова¹⁰, Е.В. Попова², Н.А. Тотолян³, Н.С. Трифонова⁹, М.В. Шумилина^{3,4}, Т.И. Якушина¹⁰, М.В. Давыдовская^{2,11}

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

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3

⁵ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

⁶ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁷ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

⁸ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹⁰ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

¹¹ Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4А

Резюме

Частота наступления беременности среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом «рассеянный склероз» (РС) быстро растет. За последние десятилетия несколько исследований доказали, что РС не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает негативного влияния на долгосрочное течение заболевания. Результаты многочисленных исследований показали, что во время беременности частота обострений у пациенток с РС снижается, но после родов, как правило, увеличивается. Согласно данным общих характеристик препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), большинство из них противопоказаны во время беременности. Для предотвращения возможных неонатальных рисков необходимо соблюдать контрацепцию до планирования беременности на протяжении определенного периода времени после их последнего применения. Поэтому данные о частоте беременности и ее исходах у женщин с РС на фоне терапии ПИТРС ограничены. Медицинские регистры данных пациенток с РС, получающих ПИТРС до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для формирования дальнейших терапевтических подходов. Наиболее ценные являются данные проспективных исследований с четко выбранными точками для анализа, включающими как исходы беременностей, так и состояние новорожденных. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о применении во время беременности. В феврале 2025 г. проведен Консультационный совет (КС) экспертов для обсуждения и анализа данных о применении анти-CD20-терапии при планировании семьи. По мнению экспертов, принявших участие в КС, применение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности не обладает повышенным риском неблагоприятных неонатальных исходов и позволяет эффективно контролировать активность заболевания во время беременности и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: рассеянный склероз, беременность, ПИТРС, окрелизумаб, воздействие, плод, плацента

Для цитирования: Хачанова ТВ, Краснов ВС, Евдошенко ЕП, Закройщикова ИВ, Касаткин ДС, Коробко ДС, Котий СА, Кузнецов ПА, Новикова ЕС, Попова ЕВ, Тотолян НА, Трифонова НС, Шумилина МВ, Якушина ТИ, Давыдовская МВ. Анти-CD20-терапия и планирование беременности при рассеянном склерозе. *Медицинский совет*. 2025;19(12):110–119. <https://doi.org/10.21518/ms2025-212>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-CD20 therapy and pregnancy planning in multiple sclerosis

Natalia V. Khachanova^{1,2}✉, voroba.nat@mail.ru, Vladimir S. Krasnov³, Evgeniy P. Evdoshenko⁴, Inessa V. Zakroyshchikova⁵, Dmitry S. Kasatkin⁶, Denis S. Korobko^{7,8}, Svetlana A. Kotiy⁹, Pavel A. Kuznetsov¹, Ekaterina S. Novikova¹⁰, Ekaterina V. Popova², Natalia A. Totolyan³, Natalya S. Trifonova⁹, Maria V. Shumilina^{3,4}, Tatiana I. Yakushina¹⁰, Maria V. Davydovskaia^{2,11}

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

² City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia

⁵ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

⁶ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

⁷ Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

⁸ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

⁹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

¹⁰ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskey; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

¹¹ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4A, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia

Abstract

Pregnancy rates are rapidly increasing among women of reproductive age diagnosed with multiple sclerosis (MS). Over the past decades, several studies have proven that MS does not affect the course of pregnancy, and pregnancy does not negatively affect the long-term course of the disease. The results of numerous studies have shown that the frequency of exacerbations in MS patients decreases during pregnancy, but increases after childbirth. According to the summary of product characteristics (SmPC) of disease modifying drugs (DMD) most of them are contraindicated during pregnancy. To prevent possible neonatal risks, it is necessary to use contraception before pregnancy planning for a certain period of time after their last use. Medical data of MS pregnancy registries of patients receiving DMD before, during pregnancy and postpartum provide important information for the formation of further therapeutic approaches. The most valuable are the data from prospective studies with clearly selected points for analysis, including both pregnancy outcomes and newborns health. In the group of anti-CD20 drugs, ocrelizumab has the largest database of use during pregnancy. In February 2025, an expert Advisory Council (AC) was held to review and analyze data on the use of anti-CD20 therapy in family planning. According to AC expert's opinion the use of ocrelizumab 4.5 months before the planned pregnancy does not have an increased risk of adverse neonatal outcomes and allows effectively to control disease activity during pregnancy and in the postpartum period.

Keywords: multiple sclerosis, pregnancy, DMD, ocrelizumab, exposure, fetus, placenta

For citation: Khachanova NV, Krasnov VS, Evdoshenko EP, Zakroyshchikova IV, Kasatkin DS, Korobko DS, Kotiy SA, Kuznetsov PA, Novikova ES, Popova EV, Totolyan NA, Trifonova NS, Shumilina MV, Yakushina TI, Davydovskaia MV. Anti-CD20 therapy and pregnancy planning in multiple sclerosis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):110–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-212>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно поражающим женщин детородного возраста, что требует особого внимания со стороны невролога при выборе препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и обсуждении аспектов планирования семьи и беременности. При этом неврологи могут обладать недостаточными знаниями и опытом в отношении наилучших методов лечения пациенток с РС в области репродуктивного здоровья [1], в то время как акушерам-гинекологам и репродуктологам может не хватать знаний и опыта в области демиелинизирующих заболеваний ЦНС, особенно специфических противопоказаний/ограничений к терапии ПИТРС и ее влиянии на решения, касающиеся планирования беременности или использования репродуктивных технологий. За последние десятилетия несколько исследований доказали, что РС не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает негативного влияния на долгосрочное течение заболевания [2]. Данные многочисленных исследований показали, что во время беременности частота обострений у пациенток с РС снижается, но после

родов, как правило, увеличивается [3]. Доказательства того, что нейроаксональное повреждение начинается рано, послужили основанием для рекомендаций раннего назначения ПИТРС с целью замедления наступления инвалидности в будущем. Однако целесообразность и значимость раннего лечения вызывают дилемму относительно того, что делать, когда женщина с РС хочет иметь детей, а высокая активность заболевания указывает на необходимость начала терапии высокоеффективными ПИТРС, которые обладают значимыми краткосрочными и долгосрочными эффектами в отношении основного заболевания, но могут быть небезопасными в случае их применения во время беременности. Хотя все лекарственные средства перед внедрением в клиническую практику проходят оценку на тератогенность в экспериментах на животных, от 3 до 5% всех врожденных пороков развития связаны с приемом лекарств матерью во время беременности или незадолго до зачатия [4]. Это обусловлено тем, что тератогенный эффект того или иного препарата у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Метаболические и детоксикационные процессы у млекопитающих различных видов протекают с различной скоростью и не всегда сопоставимы с человеком, что

делает невозможным достоверное моделирование воздействия лекарств на организм человека в экспериментах на животных [4]. Данные общих характеристик ПИТРС требуют соблюдения контрацепции в течение определенного периода времени после последнего их применения для предотвращения возможных неонатальных рисков. Кроме того, поскольку соблюдение контрацепции является обязательным условием участия в клинических исследованиях ПИТРС, данные о частоте беременности и ее исходах при РС ограничены. Поэтому большинству пациенток, получающих ПИТРС, как правило, рекомендуется прекратить лечение до наступления беременности и не возобновлять его до тех пор, пока они не прекратят грудное вскармливание.

Чтобы оптимизировать дозировку лекарств у беременных и предотвратить вред для плода, важно понимать физиологические изменения во время беременности, которые определяют воздействие лекарств на плод. Одним из важных факторов, определяющих характер и степень прямого влияния лекарственных препаратов на плод, является их трансплацентарный перенос. Плацента, выполняющая жизненно важные функции для развивающегося плода, в значительной степени сдерживает воздействие лекарств на плод, принимаемых матерью [5]. Степень трансплацентарного переноса и уравновешивание концентраций лекарственных препаратов в крови матери и плода зависят от молекулярной массы лекарственных средств, растворимости неионизированных лекарственных средств в липидах, ионизации (рKa) лекарственных средств, зависящей от pH среды, степени их связывания белками сыворотки крови беременной и плода, интенсивности маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока [5]. Установлено, что через плаценту проникают лекарственные препараты, хорошо растворимые в липидах и имеющие массу менее 500 Да [5]. Вещества с очень высокой молекулярной массой (более 1 000 Да) обычно не проходят через плацентарный барьер, но есть несколько исключений, например иммуноглобулин G (IgG), имеющий молекулярную массу около 160 кДа [6]. IgG – это единственный класс антител, который в значительной степени проникает через плаценту человека [5]. Большинство антител новорожденного являются материнскими по происхождению, поэтому их концентрация в пуповинной крови напрямую отражает трансплацентарный транспорт [6, 7]. Имеются доказательства того, что перенос IgG зависит от следующих факторов: уровня общего количества IgG и специфических антител у матери, срока беременности, целостности плаценты, подкласса IgG и природы антигена [8]. Концентрация IgG у плода неуклонно повышается на протяжении всей беременности, достигая материнского уровня примерно к 26-й нед. Максимальный перенос IgG через плаценту происходит в последние 4 нед. беременности [9]. Данные о передаче IgG от матери к плоду получены в результате измерения концентраций эндогенных антител в сыворотках крови матери и плода на разных сроках беременности [10]. Воздействие лекарственного средства на плод во время беременности, по крайней мере частично, зависит от его фармакокинетики. Считается, что препараты полностью выводятся из организма человека после 5 периодов полувыведения

(ПП) [11]. Недавние исследования показали, что отдельные ПИТРС не требуют периода «отмыки» перед планированием беременности [12], а когортные исследования продемонстрировали безопасность применения некоторых ПИТРС во время беременности пациентками с высокой активностью РС с минимальными негативными последствиями для плода [13]. Использование высокоеффективных ПИТРС с низким риском обострений у женщин с активным течением РС до беременности, таких как деплелирующие моноклональные антитела, к которым относится анти-CD20-терапия, может быть предпочтительным, поскольку они могут обеспечить баланс между контролем заболевания и низким потенциальным воздействием и риском для плода [14]. Информацию о влиянии ПИТРС на исходы беременности и состояние новорожденных возможно получить из метаанализов клинических исследований разного дизайна (за исключением рандомизированных), нерандомизированных сравнительных исследований, в т. ч. когортных (проспективных), несравнительных исследований (ретро- и проспективных), описаний клинического случая или серии случаев, исследований «случай – контроль» (в том числе данных медицинских регистров) [11, 15, 16]. Целью данной публикации является обзор и анализ данных по применению анти-CD20-терапии при планировании семьи.

АНТИ-CD20-ТЕРАПИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

По мере изучения звеньев патогенеза РС появляются инновационные препараты, обладающие высокой эффективностью, с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Понимание ключевого участия В-лимфоцитов в патогенезе РС привело к разработке с последующим активным внедрением в клиническую практику анти-CD20 препаратов, что существенно повысило шансы пациентов с РС избежать ранней инвалидизации и как можно дольше сохранять полноценное качество жизни. На территории Российской Федерации в терапии РС применяется несколько анти-CD20 моноклональных антител: окрелизумаб¹, офатумумаб² и дивозилимаб³. В одном из исследований продемонстрирована способность анти-CD20-терапии, применяемой до беременности, эффективно предотвращать активность заболевания как во время беременности, так и в послеродовом периоде, в том числе по сравнению с нализумабом и финголимодом [13]. Данные общих характеристик анти-CD20 моноклональных антител требуют соблюдения контрацепции в течение определенного периода времени после последнего их применения для предотвращения возможных неонатальных рисков. Например, для дивозилимаба⁴ определен срок 12 мес. после последней инфузии, а для офатумумаба⁵ – 6 мес. Все используемые на

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(РФ-РУ). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

² Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Рег. уд. №: ЛП-№(001332)-(РФ-РУ). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RUr.pdf.

³ Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-(РФ-РУ). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

⁴ Там же.

⁵ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Рег. уд. №: ЛП-№(001332)-(РФ-РУ). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RUr.pdf.

сегодняшний день моноклональные антитела, вызывающие деплекцию В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20, и применяемые в терапии РС, являются IgG подкласса G1. Хотя изотип IgG1 не может проникать через плаценту в I триместре беременности, это возможно после 16-й нед. с достижением 5–10% от материнской концентрации на сроке 17–22 нед. беременности [17, 18]. Известно, что ПП для окрелизумаба составляет 26 дней⁶ (5 ПП = 130 дней), для офатумумаба – 16 дней⁷ (5 ПП = 80 дней), для дивозилимаба – 10,3 дня⁸ (5 ПП = 51,5 дня) [11]. Таким образом, даже при воздействии во время зачатия эти моноклональные антитела будут выведены из организма матери к моменту начала плацентарного переноса на сроках 17–20 нед. гестации.

Медицинские регистры данных пациенток с РС, получающих ПИТРС до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для формирования дальнейших терапевтических подходов [19, 20]. Наиболее ценными являются данные проспективных исследований с четко выбранными точками для анализа, включающими как исходы беременностей, так и состояние новорожденных. Проспективное когортное сравнительное исследование с использованием немецкого регистра (German MS and Pregnancy Registry), включившее 3 722 беременных (с РС и без РС), позволило оценить исходы беременности, состояние новорожденных, а также риски инфекций у пациенток с РС, подвергшихся воздействию разных ПИТРС во время беременности («с воздействием ПИТРС») (n = 2 885) по сравнению с не подвергшимися их воздействию («без воздействия ПИТРС») (n = 837), а также с беременными женщинами из общей немецкой популяции [16]. Для каждого препарата были четко определены сроки, когда беременность следовало бы расценивать как «с воздействием ПИТРС». Под беременностью «с воздействием анти-CD20-терапии» (n = 168) понимали сроки прекращения лечения окрелизумабом, офатумумабом или ритуксимабом в период не более чем за 6 мес. до последней менструации или после нее [16]. Анализ данных проводился с учетом полученной терапии ПИТРС с умеренной эффективностью (n = 1 833): интерферон бета-1a (n = 522), интерферон бета-1b (n = 198), пэгинтерферон бета-1a (n = 87), глатирамера ацетат (n = 596), терифлуномид (n = 35), фумараты (n = 395) и ПИТРС с высокой эффективностью (n = 1052): модуляторы сфингозин-фосфата (n = 167) (финголимод (n = 165), понесимод (n = 1), озанимод (n = 1), а также алемтузумаб (n = 22), кладрибин (n = 21) и натализумаб (n = 674) в разные триместры беременности (I триместр – n = 371; II триместр – n = 105; III триместр – n = 198). В анализ также вошли пациенты, получавшие анти-CD20-терапию (n = 168): окрелизумаб (n = 131), ритуксимаб (n = 30), офатумумаб (n = 7).

Число внематочных беременностей при беременности «с воздействием ПИТРС» составило 5 (0,1%), искусственных абортов – 21 (0,6%) (для анти-CD20-терапии 1 (0,6%)

и 0 (0%) соответственно) и не отличалось между группами «с воздействием ПИТРС» и «без воздействия ПИТРС». Искусственные абORTы не были связаны с патологией плода или рисками для матери. Частота искусственных абортов по социальным показаниям была выше в группах, получавших терифлуномид, модуляторы S1P-рецепторов и кладрибин, и не регистрировалась среди пациенток, получавших анти-CD20-терапию. Мертворождение отмечено в 4 случаях: 3 – в группе пациенток, подвергшихся воздействию ПИТРС, 1 – в группе, не получавшей ПИТРС, и ни одного случая в группе, получавшей анти-CD20-терапию; различий между группами не было. Также между группами не найдено отличий по числу спонтанных абортов. В группе пациенток, получавших анти-CD20-терапию, частота спонтанных абортов составила 8,3% (14 из 168 случаев). Доля беременностей, завершившихся рождением живого младенца, составила 92,6% в группе «с воздействием ПИТРС» и 91,1% (153 из 168) в группе, получавшей анти-CD20-терапию; отличий между группами не выявлено. Преждевременные роды были зарегистрированы у 316 (9,4%) из 3 448 беременных «с воздействием ПИТРС» и у 14 (9,2%) из 153 беременных, получавших анти-CD20-терапию. Значимое увеличение числа событий наблюдалось в группе, получавшей терифлуномид (7 (21,9%) из 32) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (71 (9,3%) из 763, p = 0,03). Тяжелые инфекции во время беременности чаще отмечались на фоне терапии фумаратами (11 (2,8%) из 395), алемтузумабом (2 (9,1%) из 22) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (8 (1%) из 837 (p = 0,03 и p = 0,02 соответственно). Частота тяжелых инфекций в группе пациенток, получавших анти-CD20-терапию, составила 0,6% (1 из 168) и не отличалась от таковой в группе «без воздействия ПИТРС» в общей популяции.

Применение натализумаба во II (ОШ: 2,47; p < 0,001) и III триместрах беременности (ОШ: 1,75; p < 0,001) или анти-CD20-терапии (ОШ: 2,16; p < 0,001) было связано с более высоким риском применения антибиотиков во время беременности. Неонатальная смертность наблюдалась в 2 случаях из 21 (9,5%) при воздействии алемтузумаба и не была зарегистрирована в группе, получавшей анти-CD20-терапию; отличий между группами «с воздействием ПИТРС» и «без воздействия ПИТРС» не выявлено. Большие врожденные аномалии (англ. major congenital anomalies, MCA) обнаружены у 3,8% новорожденных без специфического паттерна (в том числе у 8 (5,7%) из 141 в группе, получавшей анти-CD20-терапию). Значимое повышение числа MCA было отмечено при воздействии терифлуномида (3 (12%) случаев из 25) и алемтузумаба (2 (10,5%) случаев из 19). В группе, получившей терапию S1P-модуляторами, был отмечен более низкий вес новорожденных (p < 0,001) по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС». Подобный эффект наблюдался и в группе, получавшей натализумаб в III триместре беременности (p = 0,02). Также в группе, получившей экспозицию S1P-модуляторами, наблюдался меньший рост новорожденных по сравнению с группой «без воздействия ПИТРС» (p < 0,001) [16].

Отдельно была проведена оценка рисков того или иного события при воздействии разных ПИТРС (кроме

⁶ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№003473-(РГ-РУ). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

⁷ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри®. Рег. уд. №: ЛП-№001332-(РГ-РУ). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Рег. уд. №: ЛП-№002035-(РГ-РУ). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

алемтузумаба, кладрибина, терифлуномида из-за малого числа случаев) [16]. Повышенные риски рождения маловесных для срока гестации (МВГ) детей (англ. small gestation age, SGA) были выявлены на фоне терапии S1P-модуляторами (ОШ: 1,65; $p = 0,02$) и анти-CD20-терапии (ОШ: 1,54; $p = 1,54$, $p = 0,04$) при сравнении с группой «без воздействия ПИТРС» и популяционными данными. Анализ рисков терапии натализумабом во время беременности показал, что применение натализумаба во II триместре повышало риск приема антибиотиков во время беременности, риск меньшей окружности головы новорожденных ($p < 0,05$), а воздействие натализумаба в III триместре – риски приема антибиотиков в период гестации и МВГ ($p < 0,05$). Анти-CD20-терапия ассоциировалась с повышенным риском приема антибиотиков во время беременности и МВГ ($p < 0,05$) [16]. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что экспозиция к ПИТРС ассоциируется с повышенным риском МВГ, особенно после высокоеффективных ПИТРС, механизмы при этом неясны. Во всей когорте «с воздействием ПИТРС» число событий составило 651 (18,8%) из 3 459, что значимо превысило популяционный показатель в Германии (10%) ($p < 0,001$). Для анализа более крупных данных необходимы дополнительные исследования по рискам больших врожденных аномалий и инфекций, а также объединение регистров [16].

Данные о применении анти-CD20-терапии у пациенток с РС во время беременности, как в вышепредставленном исследовании, нередко обобщаются для нескольких препаратов (окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб) [16] или объединяются с данными регистров беременных женщин с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), что не позволяет сформировать четкое представление о безопасности каждого из анти-CD20 препаратов [21]. Наличие медицинских регистров данных пациенток с РС, получающих определенный ПИТРС и анти-CD20 препарат до, во время беременности и в послеродовом периоде, позволяют получить важную информацию для повседневной клинической практики о безопасности применения каждого ПИТРС. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о применении во время беременности [15, 22].

ОКРЕЛИЗУМАБ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В 2025 г. были опубликованы данные регистра компании Рош (Roche Global Pharmacovigilance) за период с 05.11.2008 по 12.07.2023 с анализом случаев беременности ($n = 3 244$) и оценкой влияния окрелизумаба на ее исходы (в проспективных случаях с известными сроками применения окрелизумаба, $n = 862$), состояния новорожденных и частоту материнских осложнений [22]. Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к молекуле CD20, экспрессируемой преимущественно В-лимфоцитами⁹. При анализе исходов беременные с РС были разделены на группы

«с воздействием окрелизумаба» (прекращение терапии окрелизумабом менее чем за 3 мес. до последней менструации / терапия проводилась во время беременности) и «без воздействия окрелизумаба» (прекращение терапии окрелизумабом за 3–6 мес. и более до последней менструации). Исходы беременности сравнивались между вышеуказанными группами, а также с популяцией РС в целом и с популяционными данными. Определение временных интервалов «воздействия» или «невоздействия» окрелизумаба было научно обосновано тем, что ПП окрелизумаба составляет 26 дней, полная элиминация препарата из организма происходит через 4,5 мес., и до 12-й нед. беременности IgG1 не проникают через гемато-плацентарный барьер [7, 23].

При анализе проспективных случаев с известным исходом в группе беременных «с воздействием окрелизумаба» ($n = 512$) искусственное прерывание беременности отмечалось чаще, чем в группе «без воздействия окрелизумаба» ($n = 350$) (7,4 и 1,7% соответственно), но не чаще, чем в популяции РС в целом (10,7–18,1%) и общей популяции (18,2%). При этом число спонтанных абортов в подгруппах «без воздействия» и «с воздействием» окрелизумаба составило 9,1 и 7,4% соответственно. Различий в частоте живорождения, преждевременных родов, эктопической беременности, спонтанных абортов, рождения живого плода с одной и более большой врожденной аномалией между группами не выявлено. В группе беременных «с воздействием окрелизумаба» отмечалось 1 (0,2%) мертворождение и зафиксирована 1 неонатальная смерть, но данные не отличались от популяции РС (0,3–0,6%) и общей популяции (0,2–0,7%). В группе беременных «без воздействия окрелизумаба» с проспективными случаями сведений о мертворождениях не зарегистрировано [22]. При подгрупповом анализе и сравнении исходов беременностей «с воздействием окрелизумаба» в период 0–3 мес. до беременности ($n = 343$) и во время беременности ($n = 283$) выявлена более высокая частота спонтанных абортов в 1-й группе (9,3 и 3,6% соответственно, $p < 0,05$). Других отличий обнаружено не было, показатели не превышали эпидемиологические данные. В группе «с воздействием окрелизумаба» в период 0–3 мес. до беременности зарегистрирован 1 (0,3%) случай мертворождения [22].

В оценку влияния окрелизумаба на состояние новорожденных и материнские осложнения были включены все про- и ретроспективно доступные случаи [22]. В подгруппах беременных «с воздействием окрелизумаба» ($n = 314$) и «без воздействия окрелизумаба» ($n = 232$) не было отличий в общем состоянии новорожденных при рождении. Вес, рост, оценка по шкале Апгар, число МСА не отличались. При оценке состояния новорожденных в первый год жизни (доступен анализ 400 (21%) из 1 880 случаев) инфекционный статус оценивался у 126 (31,5%) из 400 детей (инфекции отмечались у 23 (13,5%) из 140 в группе «с воздействием окрелизумаба» и у 5 (5,5%) из 91 в группе «без воздействия окрелизумаба»). Уровень В-лимфоцитов, оцененный у 62 (15,5%) из 400 детей до 17-го дня после рождения, был в норме у 56 (90%) детей (39 (70%) из 56 – из группы беременных «с воздействием окрелизумаба»)

⁹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-РГ-RU. 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

и ниже нормы – у 6 (10%) из 56 детей (все 100% из групп беременных «с воздействием окрелизумаба») [22].

В группе беременных «с воздействием окрелизумаба» зарегистрировано 3 неонатальные смерти: хориомионит, рождение на 25-й нед. и смерть; COVID-19 у матери, рождение на 6-м мес. и смерть; рождение на 31-й нед., смерть от легочной инфекции и сепсиса через несколько дней (более детальная информация недоступна). В группе беременных «без воздействия окрелизумаба» неонатальных летальных исходов не было [22].

Материнские осложнения зарегистрированы у 95 (2,9%) из 3 275 женщин. Преобладали акушерские осложнения: гестационная артериальная гипертензия (n = 24), гестационный сахарный диабет (n = 17) и презклампсия (n = 16). Указаний на какие-то особенности не было. Получены данные о 3 материнских смертях из ретроспективных данных: n = 2 – окрелизумаб применялся по время I триместра беременности («с воздействием окрелизумаба») и n = 1 – в период 3–6 мес. до беременности («без воздействия окрелизумаба»). Одна смерть наступила в результате бактериальной пневмонии, две – от COVID-19 [22].

Авторы делают вывод о необходимости получения дальнейших данных о риске инфекций у матери и ребенка на фоне анти-CD20-терапии во время беременности [22].

На конгрессе ECTRIMS 2024 были представлены дополнительные данные с анализом 3 989 случаев беременности: отмечено увеличение частоты случаев мертворождения в группе «с воздействием окрелизумаба», получавшей препарат в период от 0 до 3 мес. до беременности (0,7%) с превышением данного показателя при сравнении с популяцией РС (0,3–0,6%), но в рамках диапазона, наблюдаемого в общей популяции (0,2–0,7%). В других подгруппах с проспективным наблюдением случаев мертворождения не наблюдалось. При анализе 3 случаев с мертворождением выявлена тяжелая соматическая патология у матери, а также прием беременными лекарственных средств с потенциально неблагоприятным воздействием на плод. Частота МСА была одинаковой в группах беременных «с воздействием окрелизумаба» и «без воздействия окрелизумаба» и соответствовала эпидемиологическим фоновым уровням [24]. По мнению R. Dobson et al., у пациенток с РС, получающих окрелизумаб, зачатие предпочтительно не ранее чем спустя 3 мес. после последней инфузии окрелизумаба [15]. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Окревус®, одобренного Европейским медицинским агентством по регистрации лекарственных средств, необходимо соблюдение контрацепции в течение 4 мес. после применения окрелизумаба¹⁰.

ДРУГИЕ АНТИ-CD20 ПРЕПАРАТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В отношении препарата офатумумаба опубликованы данные о 32 беременностях и 23 исходах [25, 26], а также о 61 беременности и 43 исходах [11]. Наиболее крупные обобщенные результаты по исходам беременностей

и состоянию новорожденных у матерей с РС «с воздействием офатумумаба» из базы данных компании Новартис (Novartis Global Safety Database) были представлены на ежегодной конференции Ассоциации британских неврологов в 2023 г. [27]. Зарегистрировано всего 279 проспективных случаев беременности, проведен анализ 55 случаев с известными исходами (101 случай потерян для наблюдения и 123 беременности продолжались на момент доклада). Включались случаи, когда пациентка получала офатумумаб в период менее 6 мес. до беременности и во время нее. По результатам анализа получены следующие результаты: 29 (52,7%) из 55 женщин – рождение живого младенца (1 двойня); среди новорожденных 28 (96,6%) были доношенными, включая пару близнецов, а 1 (3,4%) родился преждевременно; в 12 (21,8%) случаях был произведен искусственный аборт, в 11 (20%) – спонтанный аборт (все при применении офатумумаба во время беременности); зарегистрировано 4 (7,2%) случая эктопической беременности и 1 (1,8%) случай неуточненного аборта; мертворождений не наблюдалось. У всех 29 новорожденных не было МСА и серьезных инфекций. В связи с ограниченным объемом данных о применении офатумумаба во время беременности невозможно дать четкие рекомендации о сроках планирования зачатия для женщин, получающих терапию офатумумабом [15].

Данных о течении беременности у женщин, получавших терапию дивозилимабом, в доступных публикациях нет [28–31].

АНТИ-CD20-ТЕРАПИЯ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ВАКЦИНАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Опубликовано мало данных об оценке способности анти-CD20 моноклональных антител проникать через плацентарный барьер и оказывать влияние на уровень В-клеток у новорожденных (противоречивые данные в клинических случаях) [15]. Опубликованы клинические случаи «позднего» применения окрелизумаба [32] и офатумумаба [33] во время беременности, также доступны данные регистра окрелизумаба [15]. Уровни В-клеток и прохождение окрелизумаба через трансплацентарный барьер будут оценены у новорожденных, потенциально подвергшихся воздействию препарата во время беременности, в проспективном многоцентровом открытом исследовании IV фазы MINORE [34]. Данных об оценке способности анти-CD20 моноклональных антител проникать в грудное молоко при грудном вскармливании и оказывать влияние на уровень В-клеток у новорожденных (данные в клинических случаях в основном по ритуксимабу) также недостаточно [15]. Поэтому женщинам с РС следует рекомендовать прекратить грудное вскармливание в случае возобновления терапии окрелизумабом¹¹ после родов. Также не рекомендуется грудное вскармливание во время терапии препаратом дивозилимаб¹². Выделяется ли офатумумаб с грудным молоком, неизвестно, применение

¹⁰ Summary of product characteristic (Annex I). Name of the medical product Ocrevus 300 mg concentrate for solution for infusion. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevas-epar-product-information_en.pdf.

¹¹ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус®. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-РР-РУ, 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevas.pdf>.
¹² Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи®. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-РР-РУ, 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

офтумумаба во время лактации продолжает изучаться. По мнению ряда авторов, офтумумаб можно было бы использовать во время грудного вскармливания через несколько дней после родов, если это клинически необходимо¹³. Уровни В-клеток и передача препарата с грудным молоком младенцам кормящих женщин с РС, получавших окрелизумаб, оценивались в многоцентровом открытом исследовании SOPRANINO IV фазы [34]. Первичный анализ был представлен на ECTRIMS 2024 [35, 36]. Перед планированием вакцинации новорожденных и детей, матери которых получили анти-CD20-терапию (окрелизумаб, офтумумаб, дивозилимаб) во время беременности, согласно общей характеристике лекарственных препаратов (ОХЛП), рекомендуется измерять у них концентрацию CD19⁺ В-клеток¹⁴ и при необходимости отсрочить¹⁵ или отложить¹⁶ вакцинацию живыми или ослабленными вакцинами до восстановления пула В-лимфоцитов [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСУЛЬТАЦИОННОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

С целью обсуждения актуальных вопросов применения анти-CD20-терапии, в частности окрелизумаба, до и во время беременности 8 февраля 2025 г. состоялся Консультационный совет (КС) экспертов в области лечения РС, в котором приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, длительное время занимающиеся лечением данного заболевания, а также акушеры-гинекологи и врачи-неонатологи. После анализа данных научных публикаций, материалов, представленных на международных конгрессах, рекомендаций международных рабочих групп, ОХЛП окрелизумаба (Окревус[®]) и листка-вкладыша для пациента с информацией о лекарственном препарате окрелизумаб (Окревус[®])¹⁷ среди членов КС экспертов было проведено голосование по некоторым позициям:

1. В группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наибольшую базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов и состояния новорожденных:

- А) да – 100%
- Б) нет – 0%
- В) недостаточно данных по безопасности – 0%

Г) другие анти-CD20 препараты также имеют достаточную базу данных о безопасном применении во время беременности – 0%

¹³ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(001332)-(РГ-РУ). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf.

¹⁴ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(РГ-РУ). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>; Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-(РГ-РУ). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

¹⁵ Общая характеристика лекарственного препарата Окревус[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(РГ-РУ). 20.10.2023. Режим доступа: <https://assets.roche.com/f/189111/x/6e57fac4aa/ocrevus.pdf>.

¹⁶ Общая характеристика лекарственного препарата Бонспри[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(001332)-(РГ-РУ). 12.01.2024. Режим доступа: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-01-12-131_Bonspri_20mg_SmPC_5.0_0008_RU.pdf; Общая характеристика лекарственного препарата Ивлизи[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(002035)-(РГ-РУ). 24.03.2023. Режим доступа: <https://ivlizi.ru/about-ivlizi>.

¹⁷ Листок вкладыш с информацией для пациента о лекарственном препарате Окревус[®]. Рег. уд. №: ЛП-№(003473)-(РГ-РУ). 20.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b21fc5a-48d6-48a7-afed-c8695d6205fa.

2. С точки зрения безопасности исходов беременности применение окрелизумаба в период 0–3 мес. и 3–6 мес. до последней менструации не различается:

- А) да – 54,55%
- Б) нет – 9,09%
- В) недостаточно данных – 36,36%

3. Считаете ли вы допустимым введение окрелизумаба в период 0–3 мес. до наступления беременности:

- А) да – 20%
- Б) нет – 0%
- В) да, при наличии клинической целесообразности – 70%
- Г) недостаточно данных – 10%

4. Считаете ли вы более безопасным последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности:

- А) да – 87,5%
- Б) нет – 12,5%
- В) недостаточно данных – 0%

5. Учитывая новые данные и тот факт, что репопуляция В-лимфоцитов после применения окрелизумаба происходит в течение 72 нед. (медиана для взрослых пациентов), какая тактика представляется вам наиболее приемлемой и осуществимой?

- А) если анти-В-клеточная терапия проведена до наступления беременности или в первые ее недели, то вакцинация новорожденного может проводиться в обычные сроки – 0%
- Б) необходим контроль В-лимфоцитов при рождении, в случае нормы вакцинация проводится в обычные сроки – 40%
- В) отложить вакцинацию новорожденного, вакцинировать после контроля уровня В-лимфоцитов на сроке в 6 нед. – 40%
- Г) отложить вакцинацию новорожденного, вакцинировать после 6 нед. – 20%

Анализ опубликованных до 08.02.2025 и представленных на Консультационном экспертном совете данных послужил основой для следующих соглашений:

- в группе анти-CD20 препаратов окрелизумаб имеет наибольшую базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов и состояния новорожденных (уровень согласия – 100%);
- допустимым является введение окрелизумаба в период от 0 до 3 мес. до наступления беременности при наличии клинической целесообразности (уровень согласия – 70%);
- более безопасным является последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности (уровень согласия – 87,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование анти-CD20-терапии у женщин с активным течением РС до беременности обеспечивает баланс между контролем заболевания, низким потенциальным воздействием и рисками для плода. В группе анти-CD20 моноклональных антител окрелизумаб имеет наиболее обширную базу данных о безопасном применении во время беременности в отношении ее исходов

и состояния новорожденных. Более безопасным является последнее введение окрелизумаба за 4,5 мес. до планируемой беременности, но при наличии клинической целесообразности допустимо введение окрелизумаба в период от 0 до 3 мес. до наступления беременности. В настоящее время нет согласия в отношении сроков контроля В-лимфоцитов и сроков вакцинации новорожденного после применения окрелизумаба и анти-CD20-терапии в целом у матери (рекомендуется ориентироваться на данные в ОХЛП).

Необходимо получение дальнейших данных о риске инфекции у матери и ребенка на фоне анти-CD20-терапии во время беременности, а также рисках рождения маловесных для срока гестации детей у матерей, получивших анти-CD20-терапию в период не более чем за 6 мес. до последней менструации или после нее.



Поступила / Received 29.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2025

Принята в печать / Accepted 20.05.2025

Список литературы / References

1. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>.
2. Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, Barquier P, Gomes J, Silva-Filho A. Multiple Sclerosis in Pregnancy and its Role in Female Fertility: A Systematic Review. *JBR A Assist Reprod.* 2021;25(3):493–499. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210022>.
3. Yeh WZ, Widjastuti PA, Van der Walt A, Stankovich J, Havrdova E, Horakova D et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 2021;96(24):e2989–e3002. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012084>.
4. Шер СА. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология.* 2011;8(6):57–60. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1299>.
Sher S. Teratogenic effects of drugs on the organism of a future child during fetal stage of development. *Pediatric Pharmacology.* 2011;8(6):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1299>.
5. Hudson RE, Metz TD, Ward RM, McKnite AM, Eniotuina EY, Sherwin CM et al. Drug exposure during pregnancy: Current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure. *Front Pharmacol.* 2023;14:1111601. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1111601>.
6. Шмитко АД, Новикова СВ, Бочарова ИИ, Якубина АА, Костинов МП. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе матер-плацента-плод. *Российский вестник акушерства и гинекологии.* 2014;14(6):27–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/031726-6122201466>. Shmitko AD, Novikova SV, Bocharova II, Iakubina AA, Kostinov MP. The mechanisms and factors influencing the transplacental transmission of IgG antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(6):27–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/031726-6122201466>.
7. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>.
8. Pou C, Nkulikiyimfura D, Henckel E, Olin A, Lakshminanth T, Mikes J et al. The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. *Nat Med.* 2019;25(4):591–596. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0392-8>.
9. Shah S, Eckstein C. B cell depletion and pregnancy: Review and applications for MS treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:153–157. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.003>.
10. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003;21(24):3365–3369. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00334-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00334-7).
11. Khan E, Kagzi Y, Elkholby M, Surpur S, Wen S, Sharma K, Srivastava S. Disease modifying therapy and pregnancy outcomes in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2023;383:578178. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578178>.
12. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, Popescu C, Adamo A, Klinger J et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol.* 2020;267(6):1715–1723. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09762-y>.
13. Sahloul O, Louapre C, Beigneux Y, Lubetzki C, Maillart E, Roux T. Evidence of disease activity during pregnancy and post-partum in MS patients treated with high-efficacy therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;85:105557. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105557>.
14. Caniño B, Deleu D, Mersaoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9(1):20–36. <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1721507>.
15. Dobson R, Rog D, Ovadia C, Murray K, Hughes S, Ford HL et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol.* 2023;23(1):6–14. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003426>.
16. Bast N, Dost-Kovalsky K, Haben S, Friedmann N, Witt L, Oganowski T et al. Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a prospective cohort study from the German multiple sclerosis
- and pregnancy registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;48:101137. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101137>.
17. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol.* 2018;83(1):13–26. <https://doi.org/10.1002/ana.25119>.
18. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternal-fetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(5):248–255. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x>.
19. Thiel S, Cipolla Al, Gold R, Hellwig K. The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results. *Ther Adv Neurol Disord.* 21;14:1–23. <https://doi.org/10.1177/17562864211054956>.
20. Swital M, Drouin J, Miranda S, Bakchine S, Botton J, Dray-Spira R. Use of multiple sclerosis disease-modifying therapies during pregnancy in France: Nationwide study between 2010 and 2021. *Mult Scler.* 2024;30(2):227–237. <https://doi.org/10.1177/13524583231223395>.
21. Kümpfel T, Thiel S, Meini I, Cipolla Al, Bayas A, Hoffmann F et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;8(1):e913. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000913>.
22. Vukusic S, Bove R, Dobson R, McElrath T, Oreja-Guevara C, Pietrasanta C et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025;12(1):e200349. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000200349>.
23. Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-Cell-Depleting Therapy in Women of Childbearing Potential With Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(2):154–163. <https://doi.org/10.1212/CJN.0000000000001147>.
24. Dobson R, Vukusic S, Bove R, Hellwig K, Kryska KM, Pietrasanta C et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Analysis of approximately 4,000 pregnancies to date [Presentation]. 2024 ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-dobson-pregnancy-and-infant-outcomes-in-women-pdf.html>.
25. Eskandarieh S, Rezaeimashen N, Heydari H, Harirchian MH. Epidemiology of COVID-19 in Patients with MS: A Hospital-Based Registry. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103631. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103631>.
26. Hellwig K, Yamout B, Bove R, Katkuri P, Schulze-Topphoff UB, Stoneman D et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis Following Exposure to Ofatumumab (P4-4.007). *Neurology.* 2022;98(18 Suppl.). https://doi.org/10.1212/WNL.98.18_supplement.3377.
27. Bove R, Amato VP, Dobson R., Sullivan R, Jehl V, Schulze-Topphoff UB et al. Cumulative Pregnancy and Infant Outcomes in patients with MS following maternal exposure to ofatumumab: Results from the Novartis safety database [Presentation]. MS TRUST Conference. 17–19 March 2024. Available at: <https://mstrust.org.uk/sites/default/files/2024-03/conference-2024-pregnancy-outcome-ofatumumab-poster.pdf>.
28. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):87–95. <https://doi.org/10.17116/jneuro201911910287>.
Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orihan AV, Kотов СВ, Линькова ЮН и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro201911910287>.
29. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Гречнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(4):37–47. <https://doi.org/10.17116/jneuro202312304137>.
Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavskiy LG and others. Efficacy and safety of divozilimab 24 weeks in patients with multiple sclerosis in the BCD-132-2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakoff.* 2023;123(4):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro202312304137>.

- Zaslavsky LG et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(4):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304137>.
30. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Гречнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
- Boyko AN, Alifirova VM, Lukashевич IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(4):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
31. Лебедев ВМ, Кузьминых ЕД. Первый опыт применения дивозилимаба для лечения пациентов с рассеянным склерозом в повседневной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7-2):91–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407295>.
- Lebedev VM, Kuzminykh ED. The first experience with the use of divozilimab in the treatment of multiple sclerosis patients in daily clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(7-2):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407291>.
32. Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102398. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102398>.
33. Hefner S, Casaccia TL, Hofstaetter E, Otto F, Hellwig K, Moser T. Impact of Continuous Ofatumumab Exposure During Pregnancy in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200410. <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200410>.
34. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, Borriello F, Dobson R, Oreja-Guevara C et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;64:103963. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103963>.
35. Hellwig K, Bove R, Oreja-Guevara C, Dobson R, Maillart E, Jacobs D et al. *B cell levels and placental transfer in infants potentially exposed to ocrelizumab during pregnancy: Analysis of the Phase IV MINORE study*. In: 2024 ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, database [Presentation]. 18–20 September 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-hellwig-b-cell-levels-and-placental-transfer-in-infants-pdf.html>.
36. Bove R, Oreja-Guevara C, Hellwig K, Yukusic S, Shah A, Graham E et al. B cell levels and breastmilk transfer in infants of lactating women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Primary results of the prospective, multi-centre, open-label, phase IV study SOPRANINO. In: 2024 ECTRIMS Annual Congress. Copenhagen, Denmark, database [Presentation]. 18–20 September 2024. Copenhagen, Denmark; 2024. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-presentation-bove-b-cell-levels-and-breastmilk-transfer-pdf.html>.
37. Schwake C, Steinle J, Thiel S, Timmesfeld N, Haben S, Ayzenberg I. Neonatal B-Cell Levels and Infant Health in Newborns Potentially Exposed to Anti-CD20 Monoclonal Antibodies During Pregnancy or Lactation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(4):e200264. <https://doi.org/10.1212/NXI.00000000000200264>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Е.П. Евдошенко, И.В. Закройщикова, Д.С. Касаткин, Д.С. Коробко, С.А. Котий, П.А. Кузнецов, Е.С. Новикова, Е.В. Попова, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова, М.В. Шумилина, Т.И. Якушина, М.В. Давыдовская

Написание текста – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова

Обзор литературы – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов

Анализ материала – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов

Редактирование – Н.В. Хачанова, В.С. Краснов, Е.П. Евдошенко, И.В. Закройщикова, Д.С. Касаткин, Д.С. Коробко, С.А. Котий, П.А. Кузнецов, Е.С. Новикова, Е.В. Попова, Н.А. Тотолян, Н.С. Трифонова, М.В. Шумилина, Т.И. Якушина, М.В. Давыдовская

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Хачанова, Е.П. Евдошенко, М.В. Давыдовская

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Evgeniy P. Evdoshenko, Inessa V. Zakroyshchikova, Dmitry S. Kasatkin, Denis S. Korobko, Svetlana A. Kotiy, Pavel A. Kuznetsov, Ekaterina S. Novikova, Ekaterina V. Popova, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova, Maria V. Shumilina, Tatiana I. Yakuшина, Maria V. Davydovskaya

Text development – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova

Literature review – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov

Material analysis – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov

Editing – Natalia V. Khachanova, Vladimir S. Krasnov, Evgeniy P. Evdoshenko, Inessa V. Zakroyshchikova, Dmitry S. Kasatkin, Denis S. Korobko, Svetlana A. Kotiy, Pavel A. Kuznetsov, Ekaterina S. Novikova, Ekaterina V. Popova, Natalia A. Totolyan, Natalya S. Trifonova, Maria V. Shumilina, Tatiana I. Yakuшина, Maria V. Davydovskaya

Approval of the final version of the article – Natalia V. Khachanova, Evgeniy P. Evdoshenko, Maria V. Davydovskaya

Информация об авторах:

Хачанова Наталья Валерьевна, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Краснов Владимир Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; krasnov_volod@mail.ru

Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdochenco@centrems.com

Закройщикова Инесса Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0002-2325-2302>; inzakroyshchikova@gmail.com

Касаткин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; dskasatkin@gmail.com

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., врач-невролог, заведующий областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; ассистент кафедры неврологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; Denis.s.korobko@gmail.com

Котий Светлана Александровна, к.м.н., врач-невролог, врач-неонатолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0002-8425-8465>; 89161170659@mail.ru

Кузнецов Павел Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2492-3910>; Poohsmith@mail.ru

Новикова Екатерина Сергеевна, младший научный сотрудник отделения неврологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>; novikova.ekserg@yandex.ru

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Тотолян Наталья Агафоновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>; ntotolyan@mail.ru

Трифонова Наталья Сиятова, д.м.н., заместитель главного врача Сеченовского центра материнства и детства по науке и инновационному развитию, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2891-3421>; trifonova.nataly@mail.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением, Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3; доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; m.shumilina@centrems.com

Якушина Татьяна Игоревна, д.м.н., старший научный сотрудник неврологического отделения, врач-невролог центра рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, профессор кафедры неврологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>; Yakutanya@mail.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинико-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4А; врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Khachanova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Vladimir S. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; krasnov_volod@mail.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Head, Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrems.com

Inessa V. Zakroyshchikova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2325-2302>; inzakroyshchikova@gmail.com

Dmitry S. Kasatkin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; dskasatkin@gmail.com

Denis S. Korobko, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Head, Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia; Assistant of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; Denis.s.korobko@gmail.com

Svetlana A. Kotiy, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neonatologist, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-8425-8465>; 89161170659@mail.ru

Pavel A. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2492-3910>; Poohsmith@mail.ru

Ekaterina S. Novikova, Junior Researcher of the Department of Neurology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsing; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>; novikova.ekserg@yandex.ru

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Natalia A. Totolyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>; ntotolyan@mail.ru

Natalya S. Trifonova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Sechenov Center for Maternal and Child Health for Science and Innovative Development, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2891-3421>; trifonova.nataly@mail.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department, Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; m.shumilina@centrems.com

Tatiana I. Yakushina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Neurology Department, Neurologist of the Center for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases, Professor of the Department of Neurology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsing; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>; Yakutanya@mail.ru

Maria V. Davyдовская, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4A, Karbyshев St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Кладрибин в таблетках в реальной клинической практике: результаты лечения 267 пациентов с рассеянным склерозом в Москве

Е.В. Попова^{1,2}, ani_retake1@mail.ru, В.Б. Сосина¹, С.Н. Шаранова¹, С.Н. Золотова¹, И.М. Шалабанова¹, Н.В. Хачанова^{1,2}, М.В. Давыдовская¹, Л.Ю. Горшкова³, Д.М. Фехретдинова³, Н.Ф. Смирнова³, Е.В. Поневежская⁴, А.Д. Кукушкина⁴, Е.В. Лысогорская⁴, Е.А. Дубченко⁵, Е.В. Вещунова⁵, С.Е. Белов⁵, Н.Ш. Арзуманян⁶, Д.М. Якушин⁶, А.И. Татаренко⁶

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Научно-практический центр клинико-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карабышева, д. 4, лит. А, пом. 20

³ Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

⁴ Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14

⁵ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

⁶ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

Резюме

Введение. За последние 30 лет в мире произошли кардинальные изменения в подходах к терапии рассеянного склероза (РС), что обусловлено разработкой большого количества лекарственных средств с разными механизмами действия для лечения данного заболевания.

Цель. Сформировать на основе анализа полученных данных оптимальный алгоритм ведения пациентов с РС, получающих кладрибин в таблетках, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В конце 2024 г. на базе межокружных отделений города Москвы, специализирующихся на лечении РС, проведен ретроспективный анализ данных пациентов с РС, полученных на фоне терапии препаратом кладрибин. В качестве материала исследования использовались данные амбулаторных карт пациентов с РС, получавших терапию кладрибином с 2021 по 2023 г. Сбор данных проводился по исходным клинико-демографическим характеристикам пациентов, а также по показателям эффективности проводимой терапии (среднегодовая частота обострений, активность по данным МРТ и прогрессирование по шкале EDSS) и наличию нежелательных реакций на фоне проводимой терапии кладрибином.

Результаты. В данной публикации представлен опыт применения препарата кладрибин в реальной клинической практике у 267 пациентов с РС в городе Москве в период с 2021 по 2023 г. У пациентов, прошедших два полных курса терапии, отмечалось значимое снижение среднегодовой частоты обострений и активности по данным МРТ головного мозга уже после первого года терапии. Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. В ходе анализа безопасности была отмечена хорошая переносимость препарата. Спектр нежелательных явлений и их частота были сопоставимы с данными инструкции по медицинском применению.

Заключение. Для эффективного лечения больных с РС требуется соблюдение оптимизации терапии, баланса между пользой и рисками, а также долгосрочное планирование лечения, начиная с момента постановки диагноза. Все данные принципы можно соблюсти при понимании механизма действия препаратов и четком следовании рекомендациям по длительности отмывочных периодов при переходе с одного препарата, изменяющего течение РС, на другой.

Ключевые слова: рассеянный склероз, кладрибин, натализумаб, EDSS, оптимизация терапии

Для цитирования: Попова ЕВ, Сосина ВБ, Шаранова СН, Золотова СН, Шалабанова ИМ, Хачанова НВ, Давыдовская МВ, Горшкова ЛЮ, Фехретдинова ДМ, Смирнова НФ, Поневежская ЕВ, Кукушкина АД, Лысогорская ЕВ, Дубченко ЕА, Вещунова ЕВ, Белов СЕ, Арзуманян НШ, Якушин ДМ, Татаренко АИ. Кладрибин в таблетках в реальной клинической практике: результаты лечения 267 пациентов с рассеянным склерозом в Москве. *Медицинский совет*. 2025;19(12):120–127. <https://doi.org/10.21518/ms2025-280>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cladribine in tablets in real clinical practice: Results of treatment of 267 patients with multiple sclerosis in Moscow

Ekaterina V. Popova^{1,2}, ani_retake1@mail.ru, Veronika B. Sosina¹, Svetlana N. Sharanova¹, Svetlana N. Zolotova¹, Irina M. Shalabanova¹, Natalia V. Khachanova^{1,2}, Maria V. Davydovskaya¹, Lyudmila Yu. Gorshkova³, Dinya M. Fekhretdinova³, Nino F. Smirnova³, Ekaterina V. Ponevezhskaya⁴, Anna D. Kukushkina⁴, Elena V. Lysogorskaia⁴, Ekaterina A. Dubchenko⁵, Ekaterina V. Veshchunova⁵, Stanislav E. Belov⁵, Narine Sh. Arzumanyan⁶, Denis M. Yakushin⁶, Alena I. Tatenko⁶

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4, Letter A, Room 20, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia

³ City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia

⁵ Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia

⁶ Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

Abstract

Introduction. Over the past 30 years, there has been a dramatic change in approaches to the treatment of multiple sclerosis (MS), due to the development of a large number of drugs with different mechanisms of action for the disease-modifying treatment (DMT) of MS.

Aim. To form, based on the analysis of the obtained data, an optimal algorithm for the management of patients with MS receiving cladribine tablets in the conditions of real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data obtained on the background of therapy with cladribine in MS patients at the end of 2024 was conducted on the basis of the Moscow inter-district departments of MS. The data from outpatient records of MS patients treated with cladribine from 2021 to 2023 were used as research material. Data collection was carried out on the initial clinical and demographic characteristics of patients, as well as indicators of the effectiveness of therapy (average annual frequency of exacerbations, activity according to MRI data and progression according to the EDSS scale) and the presence of adverse reactions against the background of therapy with cladribine.

Results. This publication presents the experience of using the drug cladribine in real clinical practice in 267 MS patients in Moscow in the period from 2021 to 2023. Patients who underwent two full annual courses of therapy showed a significant reduction in the mean annual frequency of exacerbations and brain MRI activity after the first year of therapy. There was also no significant increase in neurological deficits according to the EDSS scale. During the safety analysis, good tolerability of the drug was noted. The spectrum of adverse events and their frequency were comparable to the data of the instructions for medical use.

Conclusion. Effective treatment of MS patients requires optimizing therapy, balancing benefits and risks, and long-term treatment planning from the moment of diagnosis. All these principles can be met with an understanding of the mechanism of action of the drugs and clear adherence to recommendations for monitoring the duration of washout periods when switching from one MS-modifying drug to another.

Keywords: multiple sclerosis, cladribine, natalizumab, EDSS, optimization of therapy

For citation: Popova EV, Sosina VB, Sharanova SN, Zolotova SN, Shalabanova IM, Khachanova NV, Davydovskaia MV, Gorshkova LYu, Fekhretdinova DM, Smirnova NF, Ponevezhskaya EV, Kukushkina AD, Lysogorskaia EV, Dubchenko EA, Veshchunova EV, Belov SE, Arzumanyan NSh, Yakushin DM, Tatarenko AI. Cladribine in tablets in real clinical practice: Results of treatment of 267 patients with multiple sclerosis in Moscow. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-280>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI в. в неврологии ознаменовалось разработкой и внедрением в рутинную практику разнообразных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), которые воздействуют на разные точки патогенеза заболевания. Столь обширный выбор среди лекарственных средств диктует необходимость формирования современного подхода к терапии рассеянного склероза (РС), который подразумевает соблюдение трех принципов: оптимизация терапии, соблюдение баланса между пользой и риском и долгосрочное планирование [1, 2]. Оптимизация терапии основана на быстрым распознавании неадекватного ответа на ПИТРС, возникшего из-за недостаточной эффективности или плохой переносимости, и переключении на более подходящее лечение при необходимости. Новые ПИТРС предлагают большую эффективность, но также сопряжены с потенциальными рисками в отношении безопасности. Соблюдение баланса между пользой и риском является основополагающим принципом при выборе лечения, особенно последовательной терапии. Также с самого начала терапии необходимо придерживаться принципа долгосрочного планирования, а именно выбор

ПИТРС должен учитывать потенциальную будущую потребность в другом виде терапии в случае неэффективности или непереносимости. В соответствии с этими тремя принципами в настоящее время практикуется назначение в качестве первого ПИТРС препарата с наилучшим соотношением пользы и риска с учетом индивидуальных характеристик заболевания пациента [1]. Терапевтический ответ следует оценивать на максимально ранних стадиях, чтобы определить пользу от терапии в течение первых 2 лет [2]. При возникновении потребности перевода на другой препарат необходимо соблюдать минимальный отмычочный период для снижения рисков повышения как активности заболевания, так и кумулятивного эффекта от назначаемых препаратов.

В настоящей публикации представлены результаты проведенного анализа терапии кладрибином в таблетках с целью описания подхода к назначению препарата в реальной клинической практике на московской популяции пациентов с РС.

Цель – на основе проведенного анализа полученных данных сформировать оптимальный алгоритм ведения пациентов с РС, получающих кладрибин в таблетках, в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В конце 2024 г. на базе межокружных отделений города Москвы, специализирующихся на лечении РС, проведен ретроспективный анализ данных пациентов с РС, полученных на фоне терапии препаратом кладрибин. В качестве материала исследования использовались данные амбулаторных карт пациентов с РС, получавших терапию кладрибином с 2021 по 2023 г. Сбор данных проводился по исходным клинико-демографическим характеристикам пациентов, а также по показателям эффективности проводимой терапии (среднегодовая частота обострений (СЧО), активность по данным МРТ и прогрессирование по шкале EDSS) и наличию нежелательных реакций на фоне проводимой терапии кладрибином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2021 по 2023 г. в Москве 267 пациентов с РС получили терапию препаратом кладрибин в таблетках. Из них 174 пациента (63,7%) закончили полный курс терапии (2 года), 89 пациентов (32,6%) закончили 1-й годовой курс терапии и 4 пациента (1,5%) прервали терапию. Терапия препаратом кладрибин в таблетках назначалась в следующих случаях: высокоактивное течение РС (ВАРС) – 31,5% (86 пациентов); перевод с терапии препаратом натализумаб в связи с высокими рисками развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – 23,4% (64 пациента); резистентность к терапии ПИТРС 1-й линии – 15,8% (43 пациента); исходное быстропрогрессирующее течение РС (БПРС) – 12,5% (34 пациента); субоптимальный ответ на терапию ПИТРС 1-й линии – 8,1% (22 пациента); иные причины (отсутствие информации об исходной терапии или перевод с исследуемого препарата в рамках клинического исследования) – 8,7% (24 пациента). В анализ были включены данные 267 пациентов (6 пациентов на момент обработки данных проходили только 1-й цикл терапии). Пациенты в ходе проведенного анализа были распределены на 3 группы: наивные, переведенные с ПИТРС 1-й линии и переведенные с ПИТРС 2-й линии. Исходные клинико-демографические характеристики всех 267 пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты, переведенные на терапию препаратом кладрибин в таблетках с ПИТРС 1-й линии, ранее получали лечение следующими препаратами: высокодозные интерфероны (63 пациента), диметилфумарат (35 пациентов), глатирамера ацетат (27 пациентов), терифлуномид (13 пациентов) и низкодозные интерфероны (4 пациента). Большая часть пациентов, переведенных на терапию препаратом кладрибин в таблетках с ПИТРС 2-й линии, получала лечение препаратом натализумаб (66 пациентов), однако были и пациенты, которые до перевода принимали финголимод (9 пациентов), алемтузумаб (3 пациента), окрелизумаб (2 пациента) и сипонимод (1 пациент, после завершения участия в клиническом исследовании при отсутствии доступности лекарственного обеспечения).

Во всех 3 группах пациентов, прошедших полных 2 годовых курса терапии (174 пациента), отмечалось

● **Таблица 1.** Исходные клинико-демографические характеристики пациентов
 ● **Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of patients

Характеристики	Пациенты n = 267
Пол, М:Ж	64:203
Предшествующая терапия ПИТРС, n (%)	
Отсутствие приема ПИТРС	44 (16,47%)
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	142 (53,18%)
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	81 (30,33%)
Средний возраст на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	
Отсутствие приема ПИТРС	30,97 ± 8,45
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	32,87 ± 9,22
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	30,09 ± 9,07
Средняя длительность заболевания на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	
Отсутствие приема ПИТРС	3,46 ± 4,08
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	8,30 ± 5,69
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	10,06 ± 5,01
Число предшествующих ПИТРС	
Отсутствие приема ПИТРС	0
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	1,63 ± 0,85
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	2,16 ± 0,91
СЧО на момент начала терапии кладрибином ± SD	
Отсутствие приема ПИТРС	1,4651 ± 0,8549
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	1,2286 ± 0,9004
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	0,6173 ± 1,2705
Средний балл EDSS на момент начала терапии кладрибином ± SD	
Отсутствие приема ПИТРС	1,8553 ± 0,8375
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	2,3221 ± 1,0262
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	2,525 ± 1,0123
Доля пациентов с МРТ-активностью в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином, %	
Отсутствие приема ПИТРС	84%
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	74%
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	36%
Завершение полного курса терапии (2 года), n	
Отсутствие приема ПИТРС	10
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	104
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	60
Выбыли из исследования, n	
Отсутствие приема ПИТРС	1
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	0
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	3

Примечание. ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; СЧО – среднегодовая частота обострений.

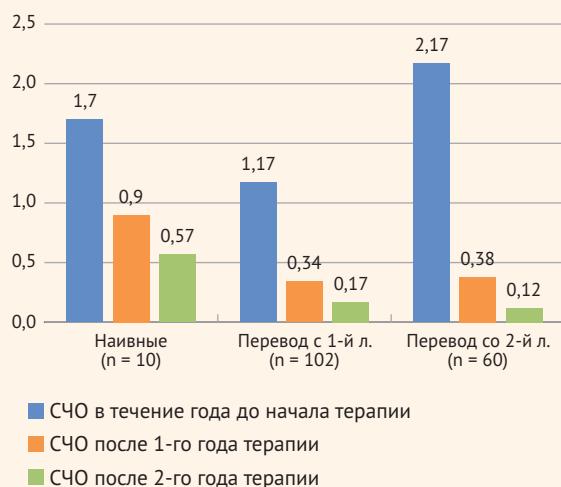
значимое снижение СЧО и активности по данным МРТ головного мозга как после первого, так и после второго года терапии (рис. 1, 2). Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS (рис. 3). Однако у нескольких пациентов после терапии препаратами финголимод и натализумаб были зарегистрированы инвалидизирующие обострения в период отмыки, что еще раз акцентирует внимание на том, что необходимо четко следовать протоколу перевода и не затягивать с началом последующей терапии. Именно за счет данных пациентов и отмечался небольшой прирост среднего балла по шкале EDSS.

Отдельно был проведен анализ данных группы пациентов (66 человек, из них 49 прошли полных 2 года терапии препаратом кладрибин), переведенных на терапию препаратом кладрибин после завершения лечения препаратом натализумаб (перевод осуществлялся в целях безопасности – высокие риски развития ПМЛ). Исходные клинико-демографические характеристики данной группы пациентов представлены в табл. 2.

При анализе данных обращает на себя внимание высокая частота активности РС по данным МРТ головного мозга (в 83% случаев) в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином и небольшое увеличение СЧО после первого года лечения. При более детальном рассмотрении возможных причин увеличения СЧО было отмечено, что в среднем пациент начинал терапию кладрибином не ранее чем через 12 нед. после завершающей инфузии натализумаба. Учитывая период полуыведения натализумаба, уже начиная с 8-й нед. после завершения терапии возможно возобновление активности заболевания, что и объясняет полученные данные. В последующем отмечается значимое снижение как клинической, так и нейрорентгенологической активности заболевания (рис. 4, 5), а также стабилизация инвалидизации по шкале EDSS (рис. 6).

● **Рисунок 1.** Среднегодовая частота обострений в течение 2 лет терапии кладрибином снизилась во всех подгруппах (174 пациента)

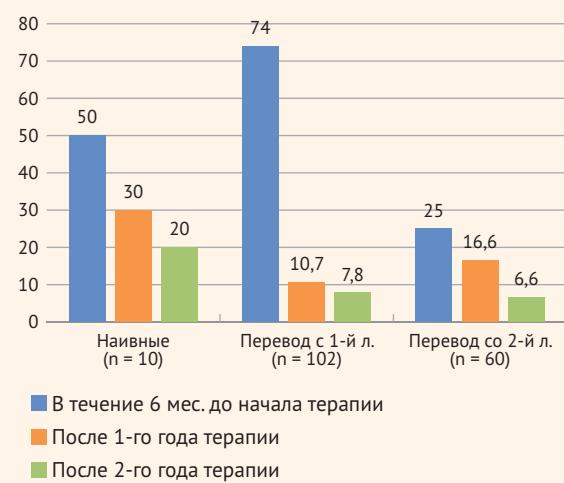
● **Figure 1.** Annualized relapse rate during the 2-year cladribine therapy reduced in all sub-groups (174 patients)



СЧО – среднегодовая частота обострений.

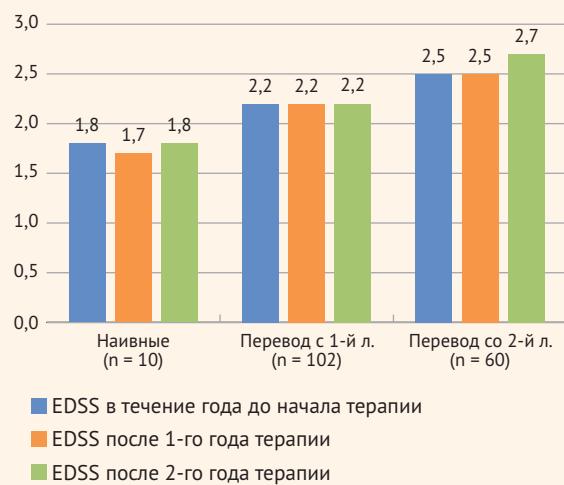
● **Рисунок 2.** Активность на МРТ (% пациентов) в течение 2 лет терапии кладрибином снизилась во всех подгруппах (174 пациента)

● **Figure 2.** MRI activity (% of patients) during the 2-year cladribine therapy reduced in all sub-groups (174 patients)



● **Рисунок 3.** Средний балл EDSS в течение 2 лет терапии кладрибином оставался стабильным во всех подгруппах (174 пациента)

● **Figure 3.** Median EDSS scores remained stable during the 2-year cladribine therapy in all sub-groups (174 patients)



Проведен анализ безопасности терапии препаратом кладрибин, в ходе которого была отмечена хорошая переносимость. У большинства пациентов отмечалась лимфопения и лейкопения 1-й и 2-й степени, что обусловлено механизмом действия препарата (табл. 3). Нейтропения, тромбоцитопения и повышение печеночных трансаминаз в основном наблюдались в рамках 1-й степени, что не требовало какой-либо медикаментозной коррекции. Было зарегистрировано 2 (0,7%) случая тяжелой инфекции и 1 (0,3%) случай злокачественного новообразования почки, который не связывают с применением препарата кладрибин (выявлен в первые месяцы после начала терапии). Спектр выявленных нежелательных явлений и их частота сопоставимы с данными инструкции по медицинскому

● **Таблица 2.** Базовые характеристики пациентов, переведенных с натализумаба (n = 66)
Table 2. Basic characteristics of patients switched from natalizumab (n = 66)

Характеристики	Пациенты n = 66
Пол, М:Ж	18:48
Средний возраст на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	30,39 ± 8,68
Средняя длительность заболевания на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	9,84 ± 4,89
Число предшествующих ПИТРС	2,09 ± 0,88
Завершение 2 лет терапии (полный курс), n	49
Завершение 1 года терапии, n	16
Выбывание из исследования	1
Среднее число обострений на момент начала терапии кладрибином ± SD	0,54 ± 1,35
Средний балл EDSS на момент начала терапии кладрибином ± SD	2,53 ± 0,94
Доля пациентов с МРТ-активностью в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином, %	83%

Примечание. ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

применению лекарственного средства кладрибин в таблетках¹. Также было зарегистрировано 4 беременности в период терапии кладрибином в таблетках (все наступили по истечении 6 мес. после приема последней дозы препарата в годовом цикле лечения). Все беременности протекали без осложнений как со стороны женщин, так и стороны плодов и завершились родами в срок.

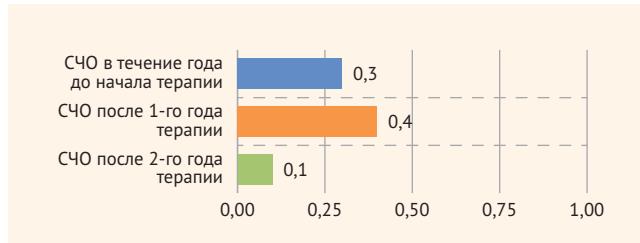
ОБСУЖДЕНИЕ

Как было сказано выше, уже на этапе выбора стартовой терапии необходимо придерживаться принципа долгосрочного планирования, а именно выбор ПИТРС должен учитывать потенциальную потребность в смене препарата в случае неэффективности или непереносимости. Если пациенту с РС показан препарат натализумаб, лечащий врач должен продумать дальнейший алгоритм ведения при необходимости отмены данного лечения, чтобы минимизировать риски возможных осложнений и максимально сохранить достигнутый эффект за время лечения натализумабом. Обсуждается несколько гипотез возобновления активности заболевания после прекращения терапии препаратом натализумабом. Так, например, считается, что на фоне терапии натализумабом лимфоциты в периферическом русле приобретают более воспалительный фенотип, а именно в 2–3 раза увеличивается количество CD19⁺ зрелых В-клеток в периферической крови (по сравнению с уровнем до начала терапии) [3].

Предполагается, что механизм действия кладрибина заключается в истощении лимфоцитов за счет накопления

● **Рисунок 4.** Динамика среднегодовой частоты обострений в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин (n = 49)

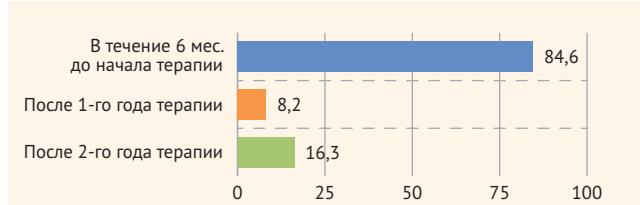
● **Figure 4.** Changes in annualized relapse rate over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)



СЧО – среднегодовая частоты обострений.

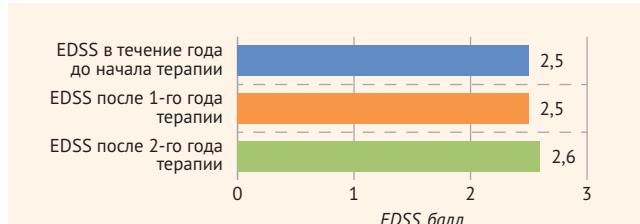
● **Рисунок 5.** Активность на МРТ в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин, снижалась (n = 49)

● **Figure 5.** MRI activity decreased over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)



● **Рисунок 6.** Динамика EDSS в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин (n = 49)

● **Figure 6.** Changes in EDSS scores over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)



дезоксиаденозиновых нуклеотидов внутри лимфоцитов. Кладрибин имитирует тот же процесс, что и синтетический аналог пуринового нуклеозида, нацеливаясь преимущественно на лимфоциты, поскольку для его активации требуется внутриклеточное фосфорилирование дезоксицитидинкиназой и 5'-нуклеотидазой для его инактивации [4–6]. Попав внутрь клетки, кладрибин подвергается первоначальному фосфорилированию дезоксицитидинкиназой, чтобы в конечном итоге стать активным 2-хлордезоксиаденозинтрифосфатом [7]. По сравнению с другими типами клеток покоящиеся и активированные лимфоциты имеют высокие уровни дезоксицитидинкиназы, но низкие уровни 5'-нуклеотидазы. Таким образом, кладрибин становится активной формой в лимфоцитах, делая эти типы клеток преимущественно уязвимыми для его воздействия [6, 8, 9]. Накопление нуклеотидов кладрибина ведет к разрывам в цепях ДНК, препятствуя синтезу ДНК и в конечном итоге приводит к устойчивому снижению

¹ Инструкция по применению лекарственного средства кладрибин в таблетках. Рег. №: ЛП-№(006088)-(Р)-RU. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e25edb7-1a52-4158-807b-f1da77511d62.

● **Таблица 3.** Профиль безопасности кладрибина соответствовал данным, полученным в клинических исследованиях
 ● **Table 3.** Cladribine's safety profile was consistent with the findings from clinical trials

Нежелательное явление	n = 267 (%)			
Показатели крови	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лимфопения (%)	67 (24,5)	53 (19,4)	17 (6,2)	0
Лейкопения (%)	81 (29,6)	11 (4,0)	2 (0,7)	0
Нейтропения (%)	34 (29,6)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)
Тромбоцитопения (%)	57 (20,8)	2 (0,7)	0	0
Повышение трансаминаз	50 (18,3)	0	0	0
Другие				
Тяжелые инфекции			2 (0,7)	
Онкология			1 (0,3) злокачественное новообразование почки	

количества лимфоцитов в течение 4–8 нед. после начала терапии с восстановлением к 6 мес. у большинства пациентов [10–13]. Учитывая временной интервал, через который отмечается устойчивое снижение лимфоцитов на фоне терапии кладрибином, и период полувыведения натализумаба, становится очевидной недопустимость выдерживать интервал отмывки более 4 нед. при переходе с натализумаба на кладрибин.

Хотя восстановление общего пула CD19⁺ В-клеток происходит за счет наивных и регуляторных В-клеток, уровни В-клеток памяти остаются сниженными в течение как минимум 12 мес. [14–19], что обеспечивает долгосрочный эффект кладрибина в борьбе с заболеванием. Тот факт, что негематологические клетки менее чувствительны к кладрибину, может объяснить низкую частоту побочных эффектов, наблюдаемых при данной терапии [8, 20, 21]. Поиск альтернативных натализумабу методов лечения пациентов с высокоактивным рецидивирующим РС и высоким индексом антител к JCV является очень важной темой. Понимание механизмов действия ПИТРС может помочь сформировать оптимальную терапевтическую стратегию при переводе с одного препарата на другой. Перспективным препаратом-кандидатом является пероральный синтетический аналог пурина – кладрибин. В июне 2023 г. на совете экспертов по вопросу раннего назначения кладрибина в таблетках при ремиттирующем РС обсуждались возможные периоды отмывки после прекращения терапии натализумабом [22]. Было высказано стопроцентное согласие с необходимостью сокращения периода отмывки до 4 нед. под контролем плана управления рисками

развития ПМЛ с целью снижения рисков возможных обострений. 15 мая 2025 г. Научно-практический совет Министерства здравоохранения РФ одобрил обновленные клинические рекомендации по рассеянному склерозу, в которых отмывочный период между последней инфузией препарата натализумаб и началом терапии кладрибином сокращен до 4 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех 3 группах пациентов, прошедших два полных годовых курса терапии (174 пациента), отмечалось значимое снижение СЧО, активности по данным МРТ головного мозга как после первого, так и после второго года терапии. Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. При переводе пациентов с натализумаба на кладрибин отмечается значимое снижение как клинической, так и нейрорентгенологической активности заболевания, а также стабилизация инвалидизации по шкале EDSS. Рекомендуемый период отмывки между последней инфузией препарата натализумаб и началом терапии кладрибином составляет не более 4 нед.

В ходе анализа безопасности терапии препаратом кладрибин выявлена хорошая переносимость. У большинства пациентов отмечалась лимфопения и лейкопения 1-й и 2-й степени, что обусловлено механизмом действия препарата.

Поступила / Received 26.05.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025
 Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

1. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437–455. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
2. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351–2374. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8594-9>.
3. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366(20):1870–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>.
4. Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Exp Rev Neurother.* 2005;5(6):721–727. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.721>.
5. Jacobs BM, Ammoccato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(12):1266–1271. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317411>.
6. Warnke C, Wiendl H, Hartung HP, Stüve O, Kieseier BC. Identification of targets and new developments in the treatment of multiple sclerosis – focus on cladribine. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:117–126. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6627>.
7. Carson DA, Wasson DB, Taetle R, Yu A. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood.* 1983;62(4):737–743. <https://doi.org/10.1182/blood.V62.4.737.737>.

8. Sipe JC. Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(3):365–375. <https://doi.org/10.1586/ern.10.12>.
9. Manouchehri N, Salinas VH, Rabi Yeganeh N, Pitt D, Hussain RZ, Stuve O. Efficacy of Disease Modifying Therapies in Progressive MS and How Immune Senescence May Explain Their Failure. *Front Neurol*. 2022;13:854390. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.854390>.
10. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2017;16:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.042>.
11. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):120–131. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00003>.
12. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafò A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(3):283–297. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0695-9>.
13. Fissolo N, Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Boschert U, Villar LM, Costa-Frossard L et al. Molecular signature associated with cladribine treatment in patients with multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1233546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233546>.
14. Ceroni B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol*. 2018;265(5):1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8830-y>.
15. Wiendl H, Schmierer K, Hodgkinson S, Derfuss T, Chan A, Sellebjerg F et al. Specific Patterns of Immune Cell Dynamics May Explain the Early Onset and Prolonged Efficacy of Cladribine Tablets: A MAGNIFY-MS Substudy. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(1):e200048. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000002000048>.
16. Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Carson DA. Relationship of deoxy-cytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993;81(3):597–601. <https://doi.org/10.1182/blood.V81.3.597.597>.
17. Griffig J, Koob R, Blakley RL. Mechanisms of inhibition of DNA synthesis by 2-chlorodeoxyadenosine in human lymphoblastic cells. *Cancer Res* 1989; 49(24 Pt 1):6923–6928. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2573423/>.
18. Laugel B, Borlat F, Galibert L, Vicari A, Weissert R, Chvatchko Y, Bruniquel D. Cladribine inhibits cytokine secretion by T cells independently of deoxycytidine kinase activity. *J Neuroimmunol*. 2011;240-241:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.09.010>.
19. Mitosek-Szewczyk K, Tabarkiewicz J, Wilczynska B, Lobejko K, Berbecki J, Nastaj M et al. Impact of cladribine therapy on changes in circulating dendritic cell subsets, T cells and B cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;332(1-2):35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.003>.
20. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e318204cd90>.
21. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRbIine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011;17(5):578–593. <https://doi.org/10.1177/1352458510391344>.
22. Попова ЕВ, Аброськина МВ, Бахтиярова КЗ, Власов ЯВ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП и др. Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов. *Медицинский совет*. 2024;18(12):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.
Popova EV, Abroskina MV, Bakhtiyarova KZ, Vlasov YaV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP et al. Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(12):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Попова

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Попова

Написание текста – Е.В. Попова

Сбор и обработка материала – Е.В. Попова, В.Б. Сосина, С.Н. Шаранова, С.Н. Золотова, И.М. Шалабанова, Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская, Л.Ю. Горшкова, Д.М. Фехретдинова, Н.Ф. Смирнова, Е.В. Поневежская, А.Д. Кукушко, Е.В. Лысогорская, Е.А. Дубченко, Е.В. Вещунова, С.Е. Белов, Н.Ш. Арзуманян, Д.М. Якушин, А.И. Татаренко

Обзор литературы – Е.В. Попова

Анализ материала – Е.В. Попова

Статистическая обработка – Е.В. Попова

Редактирование – Е.В. Попова, М.В. Давыдовская, Е.В. Лысогорская

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Попова, М.В. Давыдовская

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina V. Popova

Study concept and design – Ekaterina V. Popova

Text development – Ekaterina V. Popova

Collection and processing of material – Ekaterina V. Popova, Veronika B. Sosina, Svetlana N. Sharanova, Svetlana N. Zolotova, Irina M. Shalabanova, Natalia V. Khachanova, Maria V. Davydovskaya, Lyudmila Yu. Gorshkova, Dinya M. Fekhretdinova, Nino F. Smirnova, Ekaterina V. Ponevezhskaya, Anna D. Kukushko, Elena V. Lysogorskaia, Ekaterina A. Dubchenko, Ekaterina V. Veshchunova, Stanislav E. Belov, Narine Sh. Arzumanyan, Denis M. Yakushin, Alena I. Tatarenko

Literature review – Ekaterina V. Popova

Material analysis – Ekaterina V. Popova

Statistical processing – Ekaterina V. Popova

Editing – Ekaterina V. Popova, Maria V. Davydovskaya, Elena V. Lysogorskaia

Approval of the final version of the article – Ekaterina V. Popova, Maria V. Davydovskaya

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Сосина Вероника Борисовна, к.м.н., врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis1980@gmail.com

Шаранова Светлана Николаевна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0000-8014-5813>; sharanova@mail.ru

Золотова Светлана Николаевна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0004-7312-5565>; snzolotova@gmail.com

Шалабанова Ирина Михайловна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0003-7490-7748>; ishal2004@mail.ru

Хачанова Наталья Валерьевна, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., заместитель главного внештатного специалиста-невролога Департамента здравоохранения города Москвы; врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва,

ул. Писцовая, д. 10; заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинико-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Горшкова Людмила Юрьевна, заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Фехретдинова Дина Менсировна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0007-2298-5399>; dinyayunusova@yandex.ru

Смирнова Нина Феликсовна, к.м.н., врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>; n.f.smirnova2020@mail.ru

Поневежская Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>; ponevej@gmail.com

Кукушкина Анна Дмитриевна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>; dr_kukushanna@mail.ru

Лысогорская Елена Владимировна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>; e.lysogorskaia@gmail.com

Дубченко Екатерина Александровна, заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Вещунова Екатерина Владимировна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0009-0003-0290-9349>; t1-h2@yandex.ru

Белов Станислав Евгеньевич, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>; staswhite@yandex.ru

Арзуманян Нарине Шагеновна, к.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Якушин Денис Михайлович, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>; darthdenis@icloud.com

Татаренко Алена Игоревна, врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-2849-8846>; Jakubasz.aliona@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Veronika B. Sosina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis1980@gmail.com

Svetlana N. Sharanova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8014-5813>; sharanova@mail.ru

Svetlana N. Zolotova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7312-5565>; snzolotova@gmail.com

Irina M. Shalabanova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7490-7748>; ishal2004@mail.ru

Natalia V. Khachanova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Maria V. Davydovskaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Freelance Neurologist, Moscow City Health Department; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4, Letter A, Room 20, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Lyudmila Yu. Gorshkova, Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Dinya M. Fekhretdinova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2298-5399>; dinyayunusova@yandex.ru

Nino F. Smirnova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>; n.f.smirnova2020@mail.ru

Ekaterina V. Ponevezhskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>; ponevej@gmail.com

Anna D. Kukushkina, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>; dr_kukushanna@mail.ru

Elena V. Lysogorskaia, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>; e.lysogorskaia@gmail.com

Ekaterina A. Dubchenko, Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresayev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Ekaterina V. Veshchunova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresayev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0290-9349>; t1-h2@yandex.ru

Stanislav E. Belov, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresayev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>; staswhite@yandex.ru

Narine Sh. Arzumanyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Denis M. Yakushin, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>; darthdenis@icloud.com

Alena I. Tatarenko, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2849-8846>; Jakubasz.aliona@gmail.com

Применение сипонимода в реальной клинической практике в России

М.В. Давыдовская^{1,2}✉, mdavydovskaya@gmail.com, Н.Ш. Арзуманян³, Е.А. Дубченко⁴, В.Б. Сосина¹, М.В. Шумилина^{5,6}, Е.В. Кривомлина⁷, Л.Ю. Горшкова⁸, М.В. Сутормин⁹, А.А. Соколова¹⁰, К.З. Бахтиярова¹¹, А.В. Лелюхина¹², М.С. Черепянский¹³, Е.П. Евдошенко⁵

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

² Научно-практический центр клинико-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4а

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

⁴ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

⁵ Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

⁷ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

⁸ Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

⁹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹⁰ Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийский АО – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

¹¹ Башкирский государственный медицинский университет; 50008, Россия, Республика Башкирия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

¹² Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко; 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28

¹³ Коми республиканская клиническая больница; 167004, Россия, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114

Резюме

Введение. Исследование обусловлено распространностью вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС) в России и отсутствием данных по сипонимоду в реальной клинической практике (РКП).

Цель. Собрать и провести анализ данных о применении сипонимода у пациентов с ВПРС в России в рамках РКП в исследовании EMBOSSES (rEtrospective Multicenter oBservatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms).

Материалы и методы. В исследование были включены данные 606 пациентов с ВПРС из 11 центров, получавших сипонимод не менее 6 мес. Анализировались демографические и клинические характеристики пациентов, динамика по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), процент пациентов с подтвержденным 6-месячным прогрессированием инвалидизации (6м-ППИ), среднегодовая частота обострений РС (СЧО), признаки радиологической активности заболевания и нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Женщины преобладали среди участников (64,9%), мужчины составили 35,1%. Средний возраст пациентов – 49,5 ($\pm 8,9$) года. Обострения в течение 2 лет наблюдались у 143 (23,6%) пациентов; у 463 (76,4%) пациентов ВПРС протекал без обострений. Среднее значение РШСИ сохранялось стабильным, демонстрируя минимальные изменения с 5,44 ($\pm 0,998$) до 5,58 ($\pm 1,028$) балла за 2 года терапии. Доля пациентов с отсутствием 6м-ППИ составила 85,5%. Согласно кривой Каплана – Мейера, 25% пациентов достигли 6м-ППИ к 27 мес. терапии. СЧО снизилась с 0,14 до 0,032 через 12 мес. и сохранялась низкой (0,062) через 2 года лечения. Отмечено уменьшение доли пациентов с Gd+ T1-очагами на МРТ до их полного отсутствия за 2 года терапии. Основные НЯ: лимфопения, брадикардия и повышение печеночных ферментов; серъезные НЯ – в 3,3% всех случаев.

Выводы. Сипонимод продемонстрировал эффективность в контроле прогрессирования инвалидизации и воспалительной активности и благоприятный профиль безопасности при ВПРС в РКП. Результаты подтверждают целесообразность применения сипонимода у пациентов с ВПРС.

Ключевые слова: EMBOSSES, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, сипонимод, реальная клиническая практика, ПИТРС, эффективность терапии

Благодарности. Исследование EMBOSSES проводится при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Давыдовская МВ, Арзуманян НШ, Дубченко ЕА, Сосина ВБ, Шумилина МВ, Кривомлина ЕВ, Горшкова ЛЮ, Сутормин МВ, Соколова АА, Бахтиярова КЗ, Лелюхина АВ, Черепянский МС, Евдошенко ЕП. Применение сипонимода в реальной клинической практике в России. *Медицинский совет*. 2025;19(12):128–140. <https://doi.org/10.21518/ms2025-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Administration of siponimod in real clinical practice in Russia

Maria V. Davydkovaia^{1,2}✉, mdavydovskaya@gmail.com, Narine Sh. Arzumanyan³, Ekaterina A. Dubchenko⁴, Veronika B. Sosina¹, Maria V. Shumilina^{5,6}, Elena V. Krivomlina⁷, Lyudmila Yu. Gorshkova⁸, Maksim V. Sutormin⁹, Azaliya A. Sokolova¹⁰, Klara Z. Bakhtiyarova¹¹, Alina V. Lelyukhina¹², Maksim S. Cherepyansky¹³, Evgeniy P. Evdoshenko⁵

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

² Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4a, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia

³ Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

⁴ Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia

⁵ St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁷ Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia

⁸ Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

⁹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsny; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

¹⁰ District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk AO – Yugra, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

¹¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

¹² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 28, Lermontov St., Penza, 440026, Russia

¹³ Komi Republican Clinical Hospital; 114, Pushkin St., Republic of Komi, Syktyvkar, 167004, Russia

Abstract

Introduction. The study was driven by the prevalence of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in Russia and the lack of data on siponimod in the real clinical practice (RCP).

Aim. To collect and analyze data on the administration of siponimod in SPMS patients within Russia's RCP as part of the EMBOSSES study (rEtrospective Multicenter oBservatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms).

Materials and methods. The study encompassed data of 606 SPMS patients from 11 centers who received siponimod for at least 6 months. The analysed data included demographic and clinical characteristics of patients, changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores over time, percentage of patients with 6-month confirmed disability progression (6mCDP), annualized relapse rate (ARR) for MS, radiological signs of the disease activity and adverse events (AEs).

Results. Among the study patients, women predominated (64.9%), while men accounted for 35.1%. The median age of patients was 49.5 (± 8.9) years. 143 (23.6%) patients reported relapses during 2 years, whereas relapse-free SPMS was observed in 463 (76.4%) patients. The average EDSS scores remained stable, demonstrating minimal changes from 5.44 (± 0.998) to 5.58 (± 1.028) scores during the 2-year therapy. The percentage of patients free from 6mCDP was 85.5%. The Kaplan-Meier analysis revealed that 25% of patients achieved 6mCDP by Month 27 of therapy. The average ARR decreased from 0.14 to 0.032 at 12 months and remained low (0.062) after 2 years of treatment. The MRI showed a decrease in the percentage of patients with Gd+ T1 lesions to their complete absence over 2 years of therapy. Main AEs: lymphopenia, bradycardia, and elevated liver enzymes; serious AEs were observed in 3.3% of all cases.

Conclusions. Siponimod demonstrated efficacy in controlling disability progression and inflammatory activity, as well as a favourable safety profile in patients with SPMS in the RCP setting. The results confirm the feasibility of using siponimod in patients with SPMS.

Keywords: EMBOSSES, secondary progressive multiple sclerosis, disability progression, siponimod, real clinical practice, DMTs, therapy effectiveness

Acknowledgments. The EMBOSSES study is conducted with financial support from Novartis Pharma LLC.

For citation: Davydovskaia MV, Arzumanyan NSh, Dubchenko EA, Sosina VB, Shumilina MV, Krivomlina EV, Gorshkova LYu, Sutormin MV, Sokolova AA, Bakhtiyarova KZ, Lelyukhina AV, Cherepyansky MS, Evdoshenko EP. Administration of siponimod in real clinical practice in Russia. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):128–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-281>.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, приводящее к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни [1]. Это ведущая причина нетравматической неврологической инвалидизации у молодых взрослых [2]. У большинства пациентов начало заболевания характеризуется ремиттирующим типом течения, при котором обострения сменяются периодами ремиссии [2].

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения РС, при котором наблюдается неуклонное прогрессирование инвалидизации, сопровождающееся более редкой, чем при ремиттирующем

типе течения, воспалительной активностью заболевания [1]. В России, по оценкам экспертов, насчитывается до 150 тыс. больных РС [1, 3]. Около 30% всех пациентов с РС имеют вторично-прогрессирующее течение, тогда как доля пациентов с «переходным» РС (ремиттирующим течением РС с подтвержденным прогрессированием вне обострения) описана для 10–12% пациентов [4, 5]. В современной клинической практике ВПРС диагностируется в основном ретроспективно путем подтверждения прогрессирования инвалидизации (ППИ). Прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений по шкале EDSS (Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента, РШСИ – Expanded Disability Status Scale) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется

или увеличивается балл РШСИ по сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через 6 мес., при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение РШСИ на 1,5 балла при исходном балле РШСИ = 0, на 1,0 балла для пациентов с исходным РШСИ = 1,0–5,5 балла, или 0,5 балла – для пациентов с исходным уровнем РШСИ 6,0 [1, 6]. Данные о клинико-социологических характеристиках таких пациентов ограничены [7].

Своевременное назначение эффективной терапии пациентам с ВПРС влияет на уровень инвалидизации пациента в будущем. Согласно данным клинических исследований, большинство препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), не оказывают влияния на темпы прогрессирования инвалидизации при ВПРС [1, 8–10]. Сипонимод – первый таргетный препарат, изученный в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов как с обострениями, так и без обострений [11, 12]. Результаты проведенного клинического исследования III фазы EXPAND показали, что сипонимод значительно снижает подтвержденное в течение 3 и 6 мес. прогрессирование инвалидизации по сравнению с плацебо, при этом его профиль безопасности был сходен с другими препаратами этого класса [11, 12]. В частности, вероятность развития прогрессирования инвалидизации, подтвержденного через 3 мес., в группе сипонимода, по сравнению с плацебо, была меньше на 21% ($p = 0,013$), через 6 мес. – на 26% ($p = 0,0058$), среднегодовая частота обострений – на 55% ($p < 0,0001$) [12].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата в России, сипонимод показан пациентам с ВПРС независимо от активности заболевания, и это показание отличается от показаний к назначению данного препарата в большинстве других стран [13, 14]. Поэтому данные реальной клинической практики применения сипонимода в России обладают высокой значимостью для специалистов в области РС и регуляторных органов [13, 15, 16].

Цель и задачи исследования EMBOSSES (rEtrospective Multicenter oBservatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms) – это сбор данных о применении сипонимода для лечения пациентов с ВПРС в России в рамках рутинной клинической практики. Основными задачами исследования было описание демографических и клинических характеристик пациентов, оценка исходов лечения, частоты развития нежелательных явлений (НЯ), а также частоты и причин прекращения терапии сипонимодом.

В качестве *первичных конечных точек* исследования были определены следующие параметры:

- Демографические и клинические характеристики пациентов: возраст, пол, данные анамнеза заболевания, в т. ч. время, прошедшее с момента постановки диагноза «РС» и «ВПРС», тип течения ВПРС (с обострениями и без обострений), генотип изофермента CYP2C9.
- Длительность терапии сипонимодом, а также предшествующая терапия РС, частота и причины переключения с других ПИТРС на сипонимод и длительность периода «отмыки» перед началом приема сипонимода.

Вторичными конечными точками являлись:

- Среднее значение РШСИ, валидированной на русском языке для пациентов с РС в РФ, [17] в общей популяции пациентов, получавших сипонимод, от начала лечения до значения через 6 мес. терапии и до конца периода наблюдения. Описание тенденции – в динамике среднего изменения показателя по РШСИ за период наблюдения.
- Доля (%) пациентов с ППИ в течение 6 мес. (6м-ППИ), оцененным на основании значения показателя шкалы РШСИ.
- Число обострений РС, среднегодовая частота обострений (СЧО).
- Доля (%) пациентов с признаками активности РС по данным МРТ (по количеству новых/ увеличившихся в объеме очагов на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и очагов, накапливающих контраст, на T1-ВИ (Gd+ T1-очаги).
- Частота развития НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) у пациентов, получавших терапию сипонимодом.
- Частота временного и постоянного прекращения терапии сипонимодом в связи с НЯ.
- Количество и доля (%) пациентов, а также демографические и клинические характеристики пациентов, временно или постоянно прекративших прием сипонимода из-за недостаточной эффективности препарата, НЯ, отсутствия препарата, желания пациента или его законного представителя, низкой комплаентности пациента, административных и других причин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является ретроспективным многоцентровым и неинтервенционным, со вторичным анализом данных медицинских амбулаторных карт/историй болезни пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом на протяжении минимум 6 мес. Сбор данных производился в центрах рассеянного склероза в Российской Федерации. В исследовании приняли участие врачи-неврологи, осуществляющие ведение пациентов с рассеянным склерозом в рамках рутинной клинической практики. Сбор данных осуществлялся в течение 6 мес. Никакие дополнительные тесты или медицинские процедуры в рамках данного исследования не выполнялись. Схема дизайна исследования представлена на *рис. 1*.

Сбор данных

В исследовании приняли участие 11 клинических центров, в которых проанализированы медицинские амбулаторные карты/истории болезни 606 пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом в рамках рутинной клинической практики.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и получило одобрение Независимого этического комитета (НЭК) в каждом исследовательском центре.

В качестве источников данных были использованы медицинские амбулаторные карты/истории болезни пациентов, которые ведутся в специализированных центрах

рассеянного склероза в условиях рутинной клинической практики. Для настоящего исследования была разработана Индивидуальная Регистрационная Карта (ИРК). Данные из медицинской документации пациентов в обезличенном виде были внесены в ИРК врачами-неврологами, осуществляющими терапию пациентов с рассеянным склерозом, или уполномоченным квалифицированным сотрудником исследовательского центра.

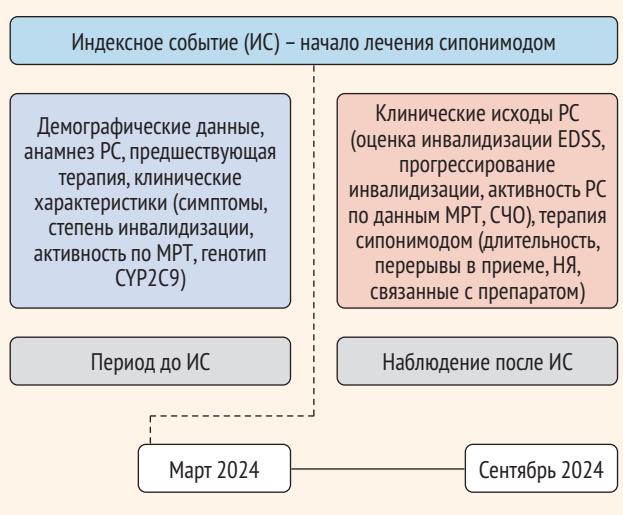
Подписание информированного согласия пациентов не требовалось в связи с уже полученным согласием пациента на обработку персональных данных в медицинском учреждении. Сбор информации осуществлялся в соответствии с протоколом исследования для обеспечения достоверной оценки всех запланированных конечных точек. План сбора данных представлен в табл. 1.

Критерии включения / исключения

Исследуемая популяция состояла из репрезентативной группы взрослых пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом в условиях рутинной клинической практики, в соответствии с утвержденной национальной инструкцией по медицинскому применению препарата.

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



● **Таблица 1.** План сбора данных и результатов обследований

● **Table 1.** Data and study results collection plan

Ретроспективные оценки	На индексную дату (ИД)*	В течение периода наблюдения
Критерии включения/невключения		X
Демографические данные	X	
Клинические характеристики	X	
Анамнез РС	X	
Предшествующая терапия РС	X	
РШСИ	X	X
6м-ППИ		X
Обострения РС		X
МРТ, признаки активности РС		X

*Дата начала терапии сипонимодом.

Критерии включения:

1. Документально подтвержденный диагноз «ВПРС», с обострениями и без обострений.
2. Лечение сипонимодом в течение как минимум 6 мес.
3. Возраст ≥ 18 лет.

Критерии невключения и критерии исключения в данном исследовании отсутствовали.

Статистический анализ данных

Анализ первичных и вторичных переменных в рамках данного исследования носит описательный характер. Для представления данных использована описательная статистика. Количество наблюдений, среднее и стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартиль, минимум и максимум представлены для непрерывных переменных, а частоты и процент пациентов, имеющих определенное значение переменной, – для качественных переменных. Пропорции представлены с двусторонними 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов, анамнестические данные и клинические переменные представлены описательно. Продолжительность лечения сипонимодом и время до наступления 6м-ППИ были оценены с использованием метода Каплана – Мейера.

Программное обеспечение R (www.r-project.org) версии 4.3.2 использовалось для выполнения анализа данных и создания таблиц, рисунков и листингов (перечней данных).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики пациентов до начала терапии сипонимодом

В исследование было включено 606 пациентов, из которых 393 (64,9%) – женщины, 213 (35,1%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 49,5 ($\pm 8,9$) года. Минимальный возраст начала терапии сипонимодом составил 25 лет, максимальный – 72 года.

Медиана длительности заболевания от первых клинических проявлений до начала терапии сипонимодом составила 16,8 (IQR: 12,1–23,6; N = 594) года. Период от постановки диагноза «РС» до начала терапии сипонимодом был 11,7 (IQR: 7,4–17,3; N = 605) года. Медиана времени от подтверждения ВПРС до старта терапии сипонимодом составила 1,51 (IQR: 0,53–4,37; N = 598) года.

К моменту начала терапии данные РШСИ были доступны для 571 пациента. Среднее значение РШСИ составило 5,44 ($\pm 0,998$) балла, медиана 5,5 (IQR: 4,50–6,00) балла, минимальное значение – 3,0, максимальное – 8,5 балла. В исследуемой популяции наиболее часто встречались симптомы поражения пирамидного пути – у 597 (98,5%), симптомы поражения мозжечка – у 571 (94,2%) и нарушения функции тазовых органов – у 528 (87,1%) пациентов. Нарушения чувствительности наблюдались у 412 (68,0%), симптомы поражения черепно-мозговых нервов (кроме II пары) – у 319 (52,6%) пациентов, симптомы поражения зрительного нерва – у 256 (42,2%), когнитивные нарушения – у 183 (30,2%). Другие симптомы отмечались крайне редко – у 2 (0,3%) пациентов. У 143 (23,6%) пациентов

с ВПРС сохранялись обострения РС, тогда как у 463 (76,4%) заболевание протекало без обострений. В течение одного года до начала лечения сипонимодом СЧО составила 0,14 ($\pm 0,43$). На момент старта терапии для анализа имелись данные 585 МРТ-исследований. У 68 (11,6%) пациентов были выявлены очаги, накапливающие контрастное вещество (Gd+ T1), тогда как у 517 (88,3%) пациентов Gd+ T1-очаги отсутствовали. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

52/606 (8,6%) пациентов не получали терапию ПИТРС до начала терапии сипонимодом. Остальные 554/606 (91,4%) пациентов были переведены на терапию сипонимодом с других ПИТРС в связи с неэффективностью предыдущего ПИТРС (470/554, 84,8%), нежелательными явлениями (19/554, 3,4%), низкой комплаентностью (18/554, 3,2%), желанием пациента или его законного представителя (7/554, 1,3%) или по административным причинам (2/554, 0,4%). Для 27/554 (4,9%) пациентов причиной перевода стали другие обстоятельства. Для 11/554 (2,0%) пациентов информация о причинах смены ПИТРС отсутствовала.

248 (40,9%) пациентов получали только 1 препарат ПИТРС до начала терапии сипонимодом, остальные пациенты получали два и более препарата, 1 пациент получал 7 различных МНН. 133 (21,9%) пациента получали высокоеффективную терапию ПИТРС до начала терапии сипонимодом, 421 (69,5%) пациент – базовую терапию препаратами первой линии. 11 (1,8%) пациентов получали терапию препаратами, не зарегистрированными для лечения рассеянного склероза в РФ, в т.ч. в рамках клинических исследований.

На рис. 2, 3 представлено распределение популяции по числу предшествующих ПИТРС и по последнему получаемому ПИТРС (МНН) до старта терапии сипонимодом.

Длительность периода «отмычки» до старта терапии сипонимодом была предоставлена для 464/554 (83,8%) пациентов; медиана составила 7 дней (IQR: 1–90).

В табл. 3, 4 отражены сопутствующие состояния и данные медицинского анамнеза пациентов на дату начала терапии сипонимодом. К сопутствующим состояниям относили состояния, расцененные исследователем как продолжающиеся на момент старта терапии, тогда как завершившиеся состояния относили к медицинскому анамнезу. Более половины (308/606, 50,8%) пациентов имели сопутствующие заболевания, а 62 (10,2%) пациента – медицинский анамнез. Наиболее распространенными в структуре патологий были заболевания сердца (12,5%) и сосудов (8,6%), в которых преобладала гипертоническая болезнь, но также встречались единичные случаи различных видов аритмий сердца, ишемии миокарда и кардиомиопатии. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у 9,7% пациентов, включая единичный

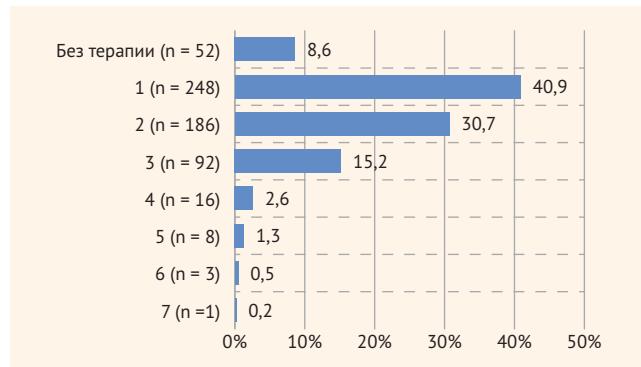
● **Таблица 2.** Демографические и клинические данные пациентов на дату начала терапии

Возраст на ИД (лет)	Оцениваемый параметр
п – число пациентов	606
Среднее (СО)	49,47 (8,91)
Медиана	49
Мин – Макс	25,0–72,0
Q1–Q3	43,00–56,00
Пол	
Мужской	213 (35,1%)
Женский	393 (64,9%)
Время с момента установления диагноза РС (лет)	
п – число пациентов	605
Среднее (СО)	12,75 (7,354)
Медиана	11,66
Мин – Макс	0,3–42,1
Q1–Q3	7,41–17,34
Время с момента конверсии в ВПРС (лет)	
п – число пациентов	598
Среднее (СО)	2,93 (3,475)
Медиана	1,51
Мин – Макс	0,0–23,3
Q1–Q3	0,53–4,37
Время с момента первых симптомов (лет)	
п – число пациентов	594
Среднее (СО)	18,48 (9,084)
Медиана	16,79
Мин – Макс	1,3–51,6
Q1–Q3	12,11–23,56
МРТ (число пациентов)	
п – число пациентов	585
Отсутствие Gd + T1-очагов	517 (88,4%)
Наличие Gd + T1-очагов	68 (11,6%)

случай язвенного колита. Эндокринные заболевания были выявлены у 7,1% (преимущественно аутоиммунный тиреоидит и зоб). Заметную долю составили заболевания глаз (8,7% пациентов) с преобладанием сосудистых поражений сетчатки (3,1%). Инфекционные заболевания (7,1%) были представлены преимущественно рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями (2,1%).

Большинство случаев новообразований составили доброкачественные образования, такие как лейомиома матки (2,3%) и гиперплазия предстательной железы (0,8%). Данные о злокачественных образованиях отсутствовали, однако отмечены единичные потенциально значимые состояния:

- **Рисунок 2.** Распределение пациентов по числу получаемых ранее препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС)
- **Figure 2.** Distribution of patients according to the number of previous Disease-Modifying Therapies (DMTs) for Multiple Sclerosis (MS)



- **Рисунок 3.** Распределение пациентов по последнему получаемому ПИТРС (ИНН)
- **Figure 3.** Distribution of patients according to the last received Disease-Modifying Therapies (DMTs) for Multiple Sclerosis (MS) (INN)



*Препараты не зарегистрированы в РФ для лечения РС, назначены в рамках РКИ или off-label
эссенциальная тромбоцитемия, новообразования головного мозга и щитовидной железы (без уточнения характера образований), а также объемное образование в легком. Согласно данным медицинского анамнеза, у пациентов ранее были зарегистрированы 2 случая злокачественных опухолей (рак желудка и кожи). Не уточнены поводы для оперативного лечения молочных желез (0,2%), мочевого пузыря (0,2%), щитовидной железы (0,2%), панкреатодуоденэктомии (0,2%) и хирургических вмешательств на органах малого таза (включая гистерэктомию (1,3%) и оофорэктомию (0,2%)). Особого внимания заслуживают 2 случая проведенной ранее химиотерапии (0,3%) и 1 случай лучевой терапии (0,2%), указывающие на наличие онкологического заболевания в анамнезе.

Терапия сипонимодом

Перед началом терапии сипонимодом всем пациентам было выполнено генотипирование для определения подтипа цитохрома CYP2C9. 526 (86,8%) пациентов в выборке являлись нормальными метаболизаторами, 74/606 (12,2%) – промежуточными, 6/606 (1,0%) – медленными (относят генотипы *2*3 и 3*3; генотип 3*3 является противопоказанием к назначению сипонимода, тогда как для пациентов с генотипом *2*3 сипонимод может быть назначен в дозировке 1 мг) [18–21].

Согласно полученным данным, 63/606 (10,4%) пациента начали лечение сипонимодом в дозировке 1 мг, 543/606 (89,6%) – в дозировке 2 мг.

На период сбора данных пациенты, включенные в исследование, получали сипонимод в течение различного периода времени, но не менее 6 мес. Данные по терапии сипонимодом были предоставлены за 2 года наблюдения. Через 6 мес. от старта терапии сипонимодом продолжили 574 (94,7%) пациента, 31 (5,1%) пациент прекратил лечение. Через 12 мес. от начала лечения 393 (64,9%) пациента продолжили лечение, 15 (2,5%) – прекратили. Через 18 мес. терапию продолжили 245 (40,4%) пациентов. Прервать терапию были вынуждены 11 (1,8%) пациентов. 113 (18,6%) пациентов принимали сипонимод более двух лет, тогда как 5 (0,8%) пациентов прекратили терапию в период от 18 до 24 мес. Таким образом, в течение 2 лет от начала терапии 62 пациента (10,2%) прекратили терапию сипонимодом. Основной причиной отмены стало отсутствие препарата/трудности с доступом или административная причина – 27 (4,5%) пациентов. В связи с НЯ терапию прекратило 10 (1,7%) пациентов. По причине неэффективности терапии, а также по желанию пациента/законного представителя – по 8 (1,3%) пациентов. 5 (0,8%) пациентов прекратили лечение в связи с низкой комплентностью, а у 4 (0,6%) пациентов были другие причины прекращения терапии (не уточняются).

Данные о длительности терапии, дозировке, перерывах и прекращении лечения представлены в табл. 5.

Длительность терапии сипонимодом до первого перерыва или прекращения оценивалась методом Каплана – Мейера. Согласно полученным данным, на момент анализа медиана продолжительности терапии достигнута не была. Первый quartиль (Q1) составил 34,03 мес. (95% ДИ: $\geq 30,98$ мес.), что отражает высокую приверженность пациентов к терапии сипонимодом. Кривая Каплана – Мейера для длительности терапии сипонимодом представлена на рис. 4.

Эффективность терапии

Изменение неврологического статуса, оцененного по РШСИ. В отличие от рандомизированных клинических исследований, в условиях реальной клинической практики временные рамки визита пациента в центр могут варьироваться. В связи с этим данные РШСИ собирались не к фиксированным временным точкам, а в рамках определенных интервалов от начала терапии: до 6 мес., 6–12 мес., 12–18 мес. и 18–24 мес. Если в пределах одного временного интервала у пациента имелось несколько оценок

● **Таблица 3.** Сопутствующие состояния на начало терапии сипонимодом
 ● **Table 3.** Concomitant conditions as of initiation of siponimod therapy

Сопутствующее состояние	Количество и доля пациентов	Сопутствующее состояние	Количество и доля пациентов
Всего пациентов	308 (50,8%)	Всего пациентов	308 (50,8%)
Врожденные семейные и генетические нарушения	7 (1,2%)	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	25 (4,1%)
Добропачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	20 (3,3%)	Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	21 (3,5%)
Аденома предстательной железы	1 (0,2%)	Нарушения со стороны сердца	76 (12,5%)
Аденома яичника	1 (0,2%)	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	64 (10,6%)
Добропачественная опухоль гипофиза	1 (0,2%)	Желудочковая тахикардия	1 (0,2%)
Добропачественное новообразование молочных желез	1 (0,2%)	Инфаркт миокарда	1 (0,2%)
Лейомиома матки	12 (2,0%)	Ишемия миокарда	5 (0,8%)
Менингиома	1 (0,2%)	Кардиомиопатия	2 (0,3%)
Новообразование головного мозга	1 (0,2%)	Миокардиальный фиброз	3 (0,5%)
Новообразование щитовидной железы	1 (0,2%)	Нарушения ритма сердца (неуточненные)	1 (0,2%)
Эссенциальная тромбоцитемия	1 (0,2%)	Недостаточность митрального клапана	1 (0,2%)
Желудочно-кишечные нарушения	59 (9,7%)	Недостаточность трехстворчатого клапана	1 (0,2%)
Инфекции и инвазии	43 (7,1%)	Предсердная тахикардия	1 (0,2%)
Нарушения метаболизма и питания	30 (5,0%)	Пролапс митрального клапана	2 (0,3%)
Нарушения со стороны дыхательной системы	7 (1,2%)	Пролапс трехстворчатого клапана	1 (0,2%)
Бронхиальная астма	4 (0,7%)	Сердечная недостаточность	1 (0,2%)
Бронхит хронический	1 (0,2%)	Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта	1 (0,2%)
Объемное образование в легком	1 (0,2%)	Тахикардия	2 (0,3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (0,2%)	Трепетание предсердий	1 (0,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	5 (0,8%)	Фибрилляция предсердий	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	14 (2,3%)	Хроническая сердечная недостаточность	2 (0,3%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	7 (1,2%)	Экстрасистолы	2 (0,3%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	41 (6,8%)	Нарушения со стороны сосудов	52 (8,6%)
Нарушения со стороны нервной системы	23 (3,8%)	Психические расстройства	8 (1,3%)
Нарушения со стороны органа зрения	53 (8,7%)	Травмы, интоксикации и осложнения процедур	4 (0,7%)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	4 (0,7%)	Хирургические и медицинские процедуры	12 (2,0%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	13 (2,1%)	Эндокринные нарушения	43 (7,1%)

РШСИ, то для анализа использовалась самая поздняя из них. За период наблюдения среднее значение РШСИ оставалось стабильным, демонстрируя минимальные изменения с 5,44 ($\pm 0,998$) баллов на дату начала лечения до 5,49 ($\pm 1,026$) баллов в период с 6–12 месяцев и до 5,58 ($\pm 1,028$) баллов через 2 года от старта терапии. Среднее изменение балла РШСИ относительно РШСИ на начало лечения составило 0,06 ($\pm 0,29$) балла через 6 мес.

терапии ($n = 195$), 0,06 ($\pm 0,32$) балла – через 6–12 мес. терапии ($n = 381$), 0,10 ($\pm 0,42$) балла – через 12–18 мес. терапии ($n = 277$) и 0,13 ($\pm 0,47$) балла – через 18–24 мес. терапии ($n = 220$). Динамика среднего значения РШСИ на фоне терапии сипонимодом показана на рис. 5.

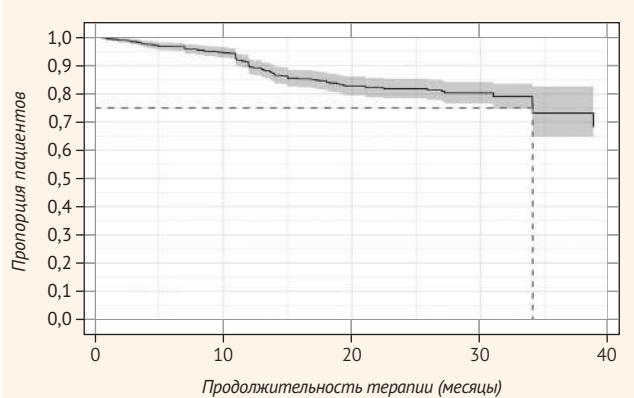
Оценка СЧО. Данные, полученные в ходе исследования, отражали изменение СЧО у пациентов с ВПРС в течение 1 года до начала лечения и в течение 2 лет

● **Таблица 4.** Медицинский анамнез
● **Table 4.** Medical history

Заболевание/Процедура	Количество (%)
Всего пациентов	62 (10,2%)
Врожденные и генетические нарушения	1 (0,2%)
Новообразования	5 (0,8%)
Аденома слюнной железы	1 (0,2%)
Лейомиома матки	2 (0,3%)
Рак желудка	1 (0,2%)
Рак кожи	1 (0,2%)
Желудочно-кишечные нарушения	1 (0,2%)
Инфекции и инвазии	9 (1,5%)
Нарушения со стороны дыхательной системы	1 (0,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	5 (0,8%)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (0,5%)
Нарушения со стороны органа зрения	2 (0,3%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (0,2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы	2 (0,3%)
Нарушения со стороны сердца	1 (0,2%)
Инфаркт миокарда	1 (0,2%)
Нарушения со стороны сосудов	1 (0,2%)
Психические расстройства	1 (0,2%)
Травмы и осложнения	7 (1,2%)
Хирургические и медицинские процедуры	37 (6,1%)

● **Рисунок 4.** Кривая Каплана – Мейера для длительности терапии сипонимодом

● **Figure 4.** Kaplan – Meier curve for the duration of siponimod therapy



на фоне терапии сипонимодом. Данные по СЧО в течение года до старта терапии были получены для 606 пациентов, на месяц 12 – для 570, на месяц 24 – для 290 пациентов. Через 12 мес. от начала лечения СЧО снизилась на 77% и составила 0,032 ($\pm 0,18$) по сравнению с 0,14 ($\pm 0,43$) в течение 1 года до старта терапии. Через

● **Таблица 5.** Терапия сипонимодом
● **Table 5.** Siponimod therapy

Длительность терапии	6 мес. после ИД	12 мес. после ИД	18 мес. после ИД	24 мес. после ИД
Терапия сипонимодом				
Нет данных	1*	198*	350*	488*
Продолжается	574	393	245	113
Временные перерывы	25	14	13	2
Изменение дозировки	10	9	3	2
НЯ	10	8	3	2
Другая	0	1	0	0
Прекращено	31	15	11	5
Нет данных	0	0	0	0
Недостаточная эффективность	1	2	2	3
НЯ	4	3	2	1
Отсутствие препарата/трудности с доступом к препарату/административная причина	21	5	1	0
Желание пациента или его законного представителя	4	3	1	0
Низкая комплаентность пациента	1	1	2	1
Другая	0	1	3	0

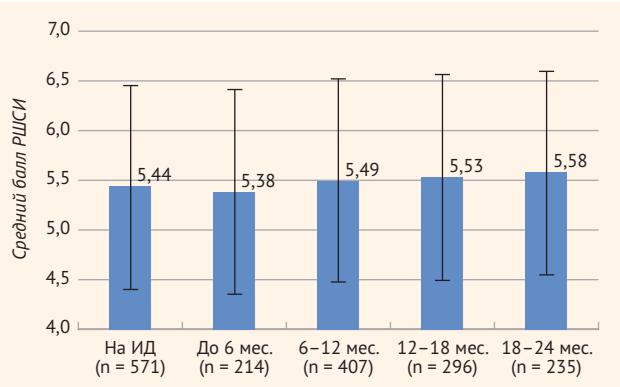
* Общее число пациентов с отсутствующими данными на соответствующую временную точку в связи с меньшей продолжительностью терапии.

24 мес. СЧО оставалась низкой и составила 0,062 ($\pm 0,27$), что на 56% ниже СЧО до начала лечения.

Оценка бм-ППИ. У 518 из 606 пациентов (85,5%) пациентов отсутствовало подтвержденное 6-месячное прогрессирование инвалидизации (бм-ППИ) за весь период наблюдения в рамках исследования. Стоит отметить, что у 6 (1%) пациентов бм-ППИ было подтверждено в течение первых 6 мес. терапии. Для оценки эффективности терапии в отношении прогрессирования инвалидизации было принято решение о дополнительном построении кривой Каплана – Мейера. Согласно анализу Каплана – Мейера, кумулятивный риск бм-ППИ достигал 25% к 27-му месяцу лечения (95% ДИ: 24–38 мес.); медиана достигнута не была. Кривая Каплана – Мейера для бм-ППИ представлена на рис. 6.

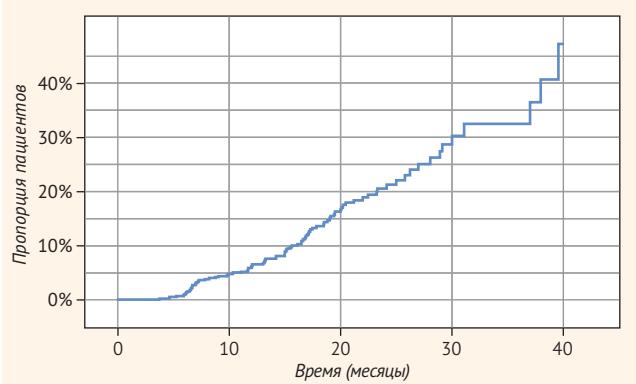
Радиологическая активность. На дату начала терапии данные МРТ были получены для 585 (96,5%) пациентов; из них у 68 (11,6%) пациентов были выявлены Gd+ T1-очаги, тогда как у 517 (88,4%) контрастные очаги отсутствовали. На фоне терапии сипонимодом отмечено уменьшение доли пациентов с контрастными очагами до 9% (10/107 пациентов с выполнеными МРТ) в первые 6 мес., до 7%

- **Рисунок 5.** Динамика среднего значения расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ) на фоне терапии сипонимодом
- **Figure 5.** Changes in the mean (EDSS) scores during siponimod therapy



- **Рисунок 6.** График Каплана – Мейера для подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 6 месяцев (бм-ППИ)

● **Figure 6.** Kaplan – Meier curve for 6mCDP



(12/168 пациентов) – в период 6–12 мес., до 4% (5/122 пациента) – в промежутке от 12 до 18 мес. и отсутствием пациентов с контрастными очагами в период 18–24 мес. от начала лечения (данные получены для 76 пациентов). Доля пациентов с признаками активности по МРТ (новые очаги и/или увеличивающиеся очаги в Т2-ВИ и/или наличие Gd+ Т1-очагов) также уменьшилась на фоне терапии сипонимодом и составила 18,7% (20/107 пациентов) в периоде до 6 мес., 13,1% (22/168 пациентов) – в промежутке 6–12 мес., 9,8% (12/122 пациента) – в период 12–18 мес. и 3,9% (3/76) – к 2 годам от начала лечения.

В рамках исследования также планировалось оценить динамику когнитивных нарушений у пациентов с ВПРС на терапии сипонимодом. К сожалению, ограниченное количество данных и отсутствие информации о методе оценки когнитивных функций не позволили интерпретировать результаты.

Безопасность терапии

НЯ. За весь период наблюдения 334 (55,1%) пациента испытывали 671 НЯ. У 316 (52,1%) пациентов НЯ были расценены как связанные с препаратом, тогда как у 55 (9,1%) – не связанные. Легкие НЯ преобладали в структуре всех НЯ и составили 470 (70%) событий. Умеренные НЯ

встречались в 28% случаев и составили 188 событий, тогда как тяжелые НЯ были редкими – 13 случаев (2%) всех НЯ. В течение 24 мес. терапии 10 (1,7%) пациентов были вынуждены прекратить терапию сипонимодом в связи с НЯ. Наибольшее количество НЯ (371 событие) отмечалось в первые 6 мес. терапии у 234 (38,6%) пациентов, из них у 219 (36,1%) пациентов они были связаны с приемом сипонимода. В течение последующего периода наблюдения число пациентов с НЯ значительно уменьшилось. Сводная информация о количестве НЯ и их связи с сипонимодом представлена в табл. 6.

Самыми частыми НЯ, связанными с терапией сипонимодом, были лимфопения, брадикардия и повышение печеночных ферментов. Лимфопения регистрировалась в течение всего периода наблюдения. В первые 6 мес. терапии выявлено 133 случая лимфопении, которая разрешилась у 26 (4,3%), а продолжалась у 104 (17,2%) пациентов. К 12-му месяцу терапии число пациентов с лимфопенией снизилось и составило 13 (2,1%) пациентов с разрешившимся НЯ и 47 (7,8%) – с продолжающимся. В период 12–18 мес. лимфопения отмечалась только у 21 (3,5%) пациента: у 4 (0,7%) – завершившаяся и у 17 (2,8%) – продолжающаяся. После 18 мес. у 7 (1,2%) пациентов лимфопения разрешилась, а у 14 (2,3%) – продолжалась. Брадикардия в первые 6 мес. терапии отмечалась часто у 40 (6,6%) пациентов; все случаи были завершившимися. В последующем наблюдался только 1 случай брадикардии в период после 18 мес. Повышение печеночных ферментов регистрировалось у пациентов в течение всего периода наблюдений и составило 41 событие в период до 6 мес., 40 случаев в промежутке 6–12 мес., 14 и 13 событий в период 12–18 мес. и после 18 мес. соответственно. Стоит отметить, что за весь период наблюдения было выявлено только 3 случая инфекционных заболеваний, связанных с приемом сипонимода, 1 случай одышки и ни одного случая макулярного отека. В табл. 7 представлены НЯ, связанные с терапией сипонимодом и представляющие особый исследовательский интерес при применении модуляторов S1P-рецепторов.

СНЯ. Всего было отмечено 22 СНЯ (3,3% всех случаев НЯ). 12/22 (54,5%) события были связаны с сипонимодом, по мнению врача. В табл. 8 представлены все СНЯ, связанные с терапией сипонимодом, 11 – разрешившиеся и 1 – продолжающееся. Неизвестно, стали ли СНЯ причиной прекращения терапии.

За период наблюдения не было выявлено ни одного случая нового онкологического заболевания. В ходе терапии была зафиксирована 1 беременность, завершившаяся искусственным прерыванием (в течение первых 6 мес. лечения). Согласно полученным данным, был зарегистрирован летальный исход у одного пациента, расцененный врачом-исследователем как не связанный с применением сипонимода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное многоцентровое исследование является первым и крупнейшим анализом применения сипонимода у пациентов с ВПРС в реальной клинической практике в Российской Федерации. Полученные

● **Таблица 6.** Нежелательные явления и их связь с сипонимодом
 ● **Table 6.** Adverse events and their association with siponimod

Связь с ИП	0–6 мес.		6–12 мес.		12–18 мес.		После 18		Весь период наблюдения	
	Пациентов (%)	Событий	Пациентов (%)	Событий						
Несвязанное	26 (4,3%)	41	20 (3,3%)	30	17 (2,8%)	19	12 (2,0%)	19	55 (9,1%)	109
Связанное	219 (36,1%)	330	84 (13,9%)	136	35 (5,8%)	48	35 (5,8%)	48	316 (52,1%)	562
ВСЕГО	234 (38,6%)	371	101 (16,7%)	166	47 (7,8%)	67	44 (7,3%)	67	334 (55,1%)	671

данные демонстрируют эффективность препарата в отношении как воспалительной активности заболевания, так и контроля прогрессирования инвалидизации, сопоставимую с данными международных исследований [11, 12, 22].

Получены демографические и клинические данные пациентов, на основании которых может быть составлен профиль пациента с ВПРС, которому была назначена терапия сипонимодом в реальной клинической практике в России. Преимущественно это пациенты старше 40 лет и с продолжительностью заболевания более 12 лет (медиана 16,8 года), чаще женщины (64,9%). У большинства пациентов (76,4%) заболевание протекало без обострений, и отмечался высокий уровень инвалидизации (среднее значение по РШСИ – 5,44 балла). Подавляющему числу пациентов (84,8%), которые получали ПИТРС ранее, сипонимод был показан в связи с неэффективностью предыдущего ПИТРС, при этом 24% из них получали терапию ПИТРС 2-й линии до назначения сипонимода. Следует подчеркнуть тот факт, что 52 (8,6%) пациента с ВПРС были наивными, т. е. не получали иммуномодулирующую терапию рассеянного склероза ранее, несмотря на значительные успехи в развитии ранней диагностики РС, увеличение осведомленности среди специалистов здравоохранения и доступность терапии в настоящий момент. Значительная доля пациентов имела сопутствующие состояния, включая сердечно-сосудистые заболевания, в т. ч. аритмии сердца и ишемию миокарда, болезни ЖКТ и глаз и эндокринные нарушения. Небольшое количество пациентов имели анамнез онкологического заболевания, что не повлияло на решение врача на назначение сипонимода.

В ходе исследований установлен высокий процент пациентов (85,5%), получавших сипонимод, у которых отсутствовало подтвержденное 6-месячное прогрессирование инвалидизации в течение всего периода наблюдения. Стоит отметить, что 6 (1%) пациентам 6м-ППИ было установлено в первые 6 мес. лечения. С учетом того, что для подтверждения 6-месячного прогрессирования инвалидизации требуется более 6 мес., т. к. сначала фиксируется нарастание общего балла РШСИ, а затем его подтверждение через 6 мес., то, вероятно, у данных пациентов прогрессирование по РШСИ произошло до начала терапии сипонимодом. Кривая Каплана – Мейера для 6м-ППИ показала, что риск 6м-ППИ для 25% пациентов был достигнут к 27 мес., что дольше, чем в исследовании EXPAND, в котором для пациентов в группе сипонимода он составил 21 мес., а в группе плацебо – 13,6 мес. [12]. Среднее изменение балла EDSS составило 0,13 за 2 года лечения, что существенно ниже ожидаемых темпов прогрессирования без влияния терапии [23–25].

Важным критерием эффективности терапии является снижение воспалительной активности заболевания.

● **Таблица 7.** Нежелательные явления, связанные с терапией сипонимодом и представляющие особый исследовательский интерес при применении модуляторов S1P-рецепторов (число событий)

● **Table 7.** Siponimod-associated AE of particular research interest during therapy with S1P receptor modulators (number of events)

Нежелательные явления	0–6 мес.	6–12 мес.	12–18 мес.	> 18 мес.	Всего
Всего НЯ, связанных с терапией сипонимодом	330	136	48	48	562
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	163	85	29	30	307
Лимфопения	133	60	21	24	238
Лейкопения	30	22	7	6	65
Повышение печеночных ферментов	41	40	14	13	108
Нарушения со стороны сердца	43	3	0	3	49
Брадикардия	40	0	0	1	41
Тахикардия	1	0	0	0	1
Токсическая кардиомиопатия	1	0	0	0	1
Фибрилляция предсердий	1	0	0	2	3
Дискомфорт в области сердца	0	1	0	0	1
Острый инфаркт миокарда	0	1	0	0	1
Сердечная недостаточность острой	0	1	0	0	1
Желудочно-кишечные нарушения	16	0	0	0	16
Тошнота	11	0	0	0	11
Инфекции и инвазии	2	0	1	0	3
Нарушения со стороны органа зрения	2	0	0	0	2
Уменьшение остроты зрения	2	0	0	0	2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1	0	0	0	1
Одышка	1	0	0	0	1

Значимое снижение СЧО и уменьшение радиологической активности у пациентов на фоне лечения подтверждает обоснованность терапии сипонимодом при ВПРС с признаками активности заболевания.

Полученные данные о частоте развития НЯ и СНЯ, связанных с терапией сипонимодом, не противоречили имеющимся данным, полученным в рандомизированном

● **Таблица 8.** Серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с сипонимодом

● **Table 8.** Serious adverse events (SAEs) associated with siponimod

СНЯ	Время выявления	Степень тяжести	Разрешено	Число пациентов	Количество событий
Бактериальная пневмония	0–6 мес.	умеренная	да	1	1
Мышечные спазмы	0–6 мес.	тяжелая	да	1	1
Токсическая кардиомиопатия	0–6 мес.	умеренная	да	1	1
Повышение артериального давления	0–6 мес.	умеренная	нет	1	1
Острый инфаркт миокарда	6–12 мес.	умеренная	да	1	1
Острая сердечная недостаточность	6–12 мес.	тяжелая	да	1	1
Гипертензия, Гипертонический криз	6–12 мес.	тяжелая	да	1	2
Лейкопения	12–18 мес.	тяжелая	да	1	1
Генерализованный судорожный приступ	12–18 мес.	тяжелая	да	1	1
Фибрилляция предсердий	после 18 мес.	умеренная	да	1	2

плацебо-контролируемом исследовании EXPAND, но дополняли такие данные и отражали специфику профиля безопасности у российских пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики [11]. Наиболее частыми НЯ стали лимфопения и брадикардия, что требует строгого соблюдения разработанного плана управления рисками во время лечения. СНЯ отмечались редко (3,3% всех случаев НЯ), большинство из них завершилось. Особого внимания заслуживает отсутствие случаев развития прогрессирующей мультифокальной

лейкоэнцефалопатии, что описано для других высокоеффективных ПИТРС [26]. Также за период наблюдений не было получено данных о новых онкологических заболеваниях и новообразованиях на фоне терапии.

Особенностью исследуемой популяции стало позднее начало терапии сипонимодом (медиана длительности заболевания – 16,8 года) и высокая частота применения других ПИТРС ранее (91,4%). Данные соотносятся с реальной клинической практикой, где сипонимод в основном назначается при неэффективности других ПИТРС [27].

Основными ограничениями исследования стали ретроспективный дизайн и сложности сбора информации в условиях реальной клинической практики (часть данных отсутствует, широко варьируются рамки визитов пациентов в центры, а также сроки проведения инструментальных обследований).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения сипонимода в реальной клинической практике для лечения пациентов с ВПРС в России как в качестве препарата первого выбора, так и в случаях неэффективности или непереносимости ранее назначенных ПИТРС. Полученные результаты подтверждают целесообразность назначения сипонимода при ВПРС, включая пациентов с клинической и радиологической активностью, и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочных эффектов терапии и оптимизации стратегий перехода с целью лучшего контроля заболевания.



Поступила / Received 03.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

- Хачанова НВ, Евдошенко ЕП, Скоромец АА, Пронин ИН, Гузева ВИ, Алифирова ВМ и др. *Рассеянный склероз: клинические рекомендации*. М.: 2022. 121 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35pOMZ.pdf.
- Hauser S, Cree B. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380–1390. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
- Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(2-2):92–106. <https://doi.org/10.17116/jneuro20171172292-106>. Boiko AN, Gusev EI. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):92–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro20171172292-106>.
- Игнатьева ВИ, Деркач ЕВ. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: оценка численности популяции пациентов и лекарственного обеспечения в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;43(2):38–43. <https://doi.org/10.17116/medtech20214302138>. Ignatyeva VI, Derkach EV. Secondary progressive multiple sclerosis: number of patients and public drug supply in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(2):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20214302138>.
- Casey SCL, Woodhouse FA, Montgomery SM, Kroes MA, Duddy ME. Transition to secondary progressive multiple sclerosis: The consequences for patients and healthcare systems, a healthcare professional survey. *Health Sci Rep*. 2022;5(1):e474. <https://doi.org/10.1002/hsr.2474>.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
- Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, Chitnis T, Cree BAC, Havrdova EK et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neur Neurommunol Neuropathol*. 2023;10:e200064. <https://doi.org/10.1212/NXI.00000000000200064>.
- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788–1795. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e>.
- Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2015;75(9):947–977. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0411-0>.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):405–415. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30069-3).
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263–1273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6).
- Cree BAC, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progres-

- sive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022;28(10):1591–1605. <https://doi.org/10.1177/13524585221083194>.
13. Краснов ВС, Колонтарева ЮМ. Сипонимод: новый взгляд на терапию заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):124–129. <https://doi.org/10.17116/jneuro2021121071124>. Krasnov VS, Kolontareva YuM. Siponimod: a new view at the therapy of secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2021121071124>.
14. Коробко ДС, Архипов ИЕ, Прокеева АИ, Третьякова ЕВ. Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):95–100. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202229>. Korobko DS, Arkhipov IE, Prokoeva AI, Tretyakova EV. The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202229>.
15. Public Policy Committee, International Society of Pharmacogenomics. Guidelines for good pharmacogenomics practices (GPP). *Pharmacogenomics Drug Saf*. 2016;25(1):2–10. <https://doi.org/10.1002/pds.3891>.
16. Vandebroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>.
17. Степанова АД, Евдошенко ЕП, Шумилина МВ, Коробко ДС, Барабанова МА, Аброскина МВ и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(1):41–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>. Stepanova AD, Evdoshenko EP, Shumilina MV, Korobko DS, Barabanova MA, Abroskina MV et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(1):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.
18. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3–32. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>.
19. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302–309. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>.
20. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA et al. SLC01B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanaipopulations. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:93–99. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S129665>.
21. Diaz-Villamarín X, Pinar-Morales R, Barrero-Hernandez FJ, Antúnez-Rodríguez A, Cabeza-Barrera J, Moron-Romero R. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113536. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2022.113536>.
22. Евдошенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ, Давыдовская МВ, Каирбекова ЕИ, Колонтарева ЮМ и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Специ выпуск*. 2019;119(10-2):110–119. <https://doi.org/10.17116/jneuro2019119102110>. Evdoshenko EP, Neofidof NA, Bakhtiarova KZ, Davydovskaya MV, Kairbekova EI, Kolontareva YuM et al. The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):110–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2019119102110>.
23. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):314–324. <https://doi.org/10.1177/1352458507084264>.
24. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>.
25. Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000;21(4):815–817. <https://doi.org/10.1007/s100720070018>.
26. Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2021;360:577721. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577721>.
27. Regner-Nelke L, Pawlitzki M, Willison A, Rolfs L, Oezalp S, Nelke C et al. Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Res Pract*. 2022;4(1):55. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00219-3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.В. Кривомлина, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдошенко

Концепция и дизайн исследования – М.В. Давыдовская

Написание текста – М.В. Давыдовская

Сбор и обработка материала – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.П. Кривомлина, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдошенко

Обзор литературы – М.В. Давыдовская, Е.П. Евдошенко

Анализ материала – М.В. Давыдовская

Редактирование – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.В. Кривомлина, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдошенко

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Давыдовская, Е.П. Евдошенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina, Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Study concept and design – Maria V. Davydovskaia

Text development – Maria V. Davydovskaia

Collection and processing of material – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina,

Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Literature review – Maria V. Davydovskaia, Evgeniy P. Evdoshenko

Material analysis – Maria V. Davydovskaia

Editing – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina, Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Approval of the final version of the article – Maria V. Davydovskaia, Evgeniy P. Evdoshenko

Информация об авторах:

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинико-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4а; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Арзуманян Наринэ Шагеновна, к.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Дубченко Екатерина Александровна, заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Сосина Вероника Борисовна, к.м.н., врач-невролог межокружного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis@yandex.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением, Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11; доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumilina@yahoo.com

Кривомлина Елена Владимировна, врач-невролог неврологического отделения, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>; krivomlinaelena@gmail.com

Горшкова Людмила Юрьевна, заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Сутормин Максим Викторович, руководитель службы неврологии и реабилитации, врач-невролог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevrokgb@yandex.ru

Соколова Азалия Айсаровна, к.м.н., доцент, заведующая окружным центром рассеянного склероза, врач-невролог, Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийский АО – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д.40; <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>; sokolovaaz@mail.ru

Бахтиярова Клара Закиевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450450008, Россия, Республика Башкирия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Лелюхина Алина Владимировна, заведующая отделением с реабилитационными койками для пациентов с нарушениями ЦНС, врач-невролог, Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко; 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28; <https://orcid.org/0009-0009-8805-4129>; alina864@yandex.ru

Черепянский Максим Сергеевич, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра; Кomi республиканская клиническая больница; 167004, Россия, Республика Кomi, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114; <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>; mcherepyanskiy@yandex.ru

Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель, Санкт-Петербургский городской центра рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdochenco@centrems.com

Information about the authors:

Maria V. Davydovskaya, Dr. Sci. (Med.), Neurologist of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4a, Karabyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Narine Sh. Arzumanyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Neurologist, Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Ekaterina A. Dubchenko, Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Veronika B. Sosina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis@yandex.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Advisory Department, St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumilina@yahoo.com

Elena V. Krivomlina, Neurologist of the Neurological Department, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>; krivomlinaelena@gmail.com

Lyudmila Yu. Gorshkova, Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Neurologist, Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Maksim V. Sutormin, Head of the Neurology and Rehabilitation Service, Neurologist, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevrokgb@yandex.ru

Azaliya A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the District Center for Multiple Sclerosis, Neurologist, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk AO – Yugra, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>; sokolovaaz@mail.ru

Klara Z. Bakhtiyarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Alina V. Lelyukhina, Head of the Department with Rehabilitation Beds for Patients with CNS Disorders, Neurologist, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 28, Lermontov St., Penza, 440026, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8805-4129>; alina864@yandex.ru

Maksim S. Cherepyansky, Deputy Chief Physician, Head of the Regional Vascular Center, Komi Republican Clinical Hospital; 114, Pushkin St., Republic of Komi, Syktyvkar, 167004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>; mcherepyanskiy@yandex.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Director, St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrems.com

Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у детей после черепно-мозговой травмы: причины возникновения, клиника и терапия

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

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающая не менее 3 млн детей во всем мире каждый год и может приводить к смерти или инвалидности, особенно часто у пациентов с умеренной или тяжелой формой ЧМТ. В России, по данным федеральной службы государственной статистики (Росстат), за 2023 г. у детей в возрасте от 0 до 17 лет зарегистрировано 1 014,3 тыс. случаев травмы головы (в пересчете на 100 тыс. детского населения – 3 353,5), что уступает по численности только травмам запястья / кисти и травмам области голеностопного сустава / стопы. Дети, перенесшие ЧМТ, могут страдать не только от двигательных нарушений при повреждении головного мозга, но также иметь комбинацию когнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений, которые могут сохраняться длительный период времени после травмы. У детей с умеренной и тяжелой ЧМТ возникает дефицит, который сохраняется и во взрослом возрасте, влияя на результаты обучения и дальнейшего трудоустройства, психосоциальное функционирование и качество жизни. Посткоммационный синдром как наиболее частое осложнение легкой ЧМТ может развиваться во всех возрастных группах. Было доказано, что нарушения управляющей функции присутствуют как во время острой фазы восстановления после ЧМТ, так и могут сохраняться в долгосрочной перспективе. Управляющие функции имеют решающее значение для академической успеваемости и общего развития ребенка. В настоящее время проводится поиск биомаркеров крови, которые помогут обеспечить объективные показатели тяжести травмы, помочь выявить детей с риском замедленного восстановления функций ЦНС. Медицинская помощь детям с ЧМТ должна иметь мультидисциплинарный подход с созданием индивидуальных траекторий восстановительных программ с учетом выявленных нарушений. Холина альфосциерат является перспективным эффективным препаратом для коррекции нарушений нервно-психического развития и восстановления когнитивных функций у детей после ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ЧМТ, сотрясение головного мозга, посткоммационный синдром, управляющие функции, биомаркеры, лечение, холина альфосциерат, дети, подростки

Для цитирования: Нестеровский ЮЕ. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у детей после черепно-мозговой травмы: причины возникновения, клиника и терапия. *Медицинский совет*. 2025;19(12):142–152. <https://doi.org/10.21518/ms2025-305>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive and psycho-emotional disorders in children after traumatic brain injuries: Causes, clinical picture and therapy

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

Traumatic brain injury (TBI) is a major public health concern with an estimated not less than 3 million children worldwide affected annually. It can result in death or disability, especially in patients with moderate or severe TBI. According to the Federal State Statistics Service (Rosstat), in Russia 1,014.3 thousand cases of head injury were registered in children aged 0 to 17 years (3,353.5 per 100,000 children) in 2023, which is second only to wrist/hand injuries and ankle/foot injuries in terms of figures. Children who had TBIs may suffer not only from movement disorders associated with brain injury, but also have a combination of cognitive, behavioural, and emotional impairments that may persist for a long period of time after the injury. Children with moderate to severe TBIs develop deficits that persist into adulthood, affecting education and employment outcomes, psychosocial functioning, and quality of life. Post-concussion syndrome, the most common complication of mild TBI, can develop in all age groups. Dysexecutive syndrome has been shown to be present during the acute period of recovery from TBI and may persist over the long-term horizon. Executive functions are crucial for a child's academic performance and overall development. Blood biomarkers have been explored for their potential to provide objective measures in the assessment of injury severity and to help identify children at risk for delayed recovery of CNS functions. Medical treatment for children with TBI should include a multidisciplinary approach and creation of individual trajectories

of recovery programs with due account for identified disorders. Choline alfoscerate is a promising effective drug to correct neurodevelopmental disorders and recover cognitive functions in children after TBI.

Keywords: traumatic brain injury, TBI, concussion, post-concussion syndrome, executive functions, biomarkers, treatment, choline alfoscerate, children, adolescents

For citation: Nesterovskiy YuE. Cognitive and psycho-emotional disorders in children after traumatic brain injuries: Causes, clinical picture and therapy. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):142–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-305>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающая не менее 3 млн детей во всем мире каждый год и может приводить к смерти или инвалидности, особенно часто у пациентов с умеренной или тяжелой формой ЧМТ. Глобальные показатели смертности от ЧМТ варьируются от 2,8 до 3,8 на 100 000 детей ежегодно [1]. В России по данным федеральной службы государственной статистики (Росстат) за 2023 г. у детей в возрасте от 0 до 17 лет зарегистрировано 1 014,3 тыс. случаев травмы головы (в пересчете на 100 000 детского населения – 3 353,5), что уступает по численности только травмам запястья / кисти и травмам области голеностопного сустава / стопы [2]. Стоит отметить, что данные показатели существенно не меняются за предыдущие годы и сохраняются на высоких значениях, что определяет актуальность исследований, посвященных проблеме ЧМТ у детей, и необходимость разработки мероприятий по актуальной диагностике, лечению и предупреждению детского травматизма.

Дети, перенесшие ЧМТ, могут страдать не только от двигательных нарушений при повреждении головного мозга, но также иметь комбинацию когнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений, которые могут сохраняться длительный период времени после травмы. У детей с умеренной и тяжелой ЧМТ возникает дефицит, который сохраняется и во взрослом возрасте, влияя на результаты обучения и дальнейшего трудоустройства, психосоциальное функционирование и качество жизни [3–5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ ЧМТ У ДЕТЕЙ

По данным метаанализа 30 статей, включившего данные о ЧМТ у более чем 165 000 детей на 5 континентах, частота ЧМТ у детей во всем мире колеблется в широких пределах и сильно варьирует в зависимости от страны, при этом большинство из них сообщают о диапазоне от 47 до 280 на 100 000 детей [1]. После 3 лет дети мужского пола страдали более высокими показателями ЧМТ, чем женского. Часто описывается бимодальное распределение по возрасту, при этом чаще травмируются очень маленькие дети (0–2 года) и подростки (15–18 лет). Легкая ЧМТ (шкала комы Глазго ≥ 13) составляет более 80% травм, и до 90% всех травм связаны с негативной визуализацией на КТ. Лишь небольшая часть (<10%) требует хирургического вмешательства. Независимо от страны или региона происхождения, подавляющее большинство детей,

страдающих ЧМТ, достигают хорошего клинического исхода. Падения и столкновения транспортных средств представляют собой наиболее частые причины травмирования. В Африке и Азии пешеходы чаще всего получали травмы в результате столкновения с транспортными средствами, в то время как пассажиры транспортных средств чаще всего пострадали в Австралии, Европе и США [1].

Дети являются частыми жертвами ЧМТ из-за своей высокой активности и неосторожности. После первого года жизни легкие травмы возникают чаще в результате падений, тогда как серьезные травмы являются результатом автомобильных аварий (в том числе в качестве пешехода) или падения со значительной высоты. С возрастом травмы чаще всего становятся результатом велосипедных или автомобильных аварий, занятий спортом [6].

На долю ЧМТ в структуре детского травматизма в Москве приходится 6,4%, а в России – 4,5%. При этом дети в возрасте 0–17 лет в России занимают 24,6% от всех случаев ЧМТ, тогда как в Москве их доля достигает 47,2%. Это указывает на то, что мегаполис является повышенной территорией риска по детскому черепно-мозговому травматизму и требует его усиленной профилактики. Анализ структуры ЧМТ по условиям получения травмы в 2003–2018 гг. выявил, что в столице, как и в России (50%), преобладает бытовой путь ее получения. Тем не менее в Москве бытовые травмы имеют более низкий удельный вес. В гендерном разрезе в Москве, так же как и в России, у девочек отмечался рост показателей заболеваемости по всем видам травмы, за исключением транспортных случаев, тогда как у мальчиков, наоборот, все показатели снижались (40,5%) и практически сопоставимы с уличными травмами (38,7%). Кроме того, мегаполис характеризуется повышенной долей школьных и спортивных травм (13,0 и 3,4%) на фоне сниженного процента транспортных случаев (1,0%) [7].

В последнее десятилетие увеличилось количество ЧМТ, связанных с управлением средствами индивидуальной мобильности, и в частности электрическими самокатами. По данным исследований E.M. Boudiab et al. было выявлено, что после введения системы проката электросамокатов частота черепно-лицевых травм в виде ушибленно-рваных ран и переломов костей лицевого скелета увеличилась в 5 и 9 раз соответственно в период с 2017 по 2019 г. по сравнению с 2014–2016 гг. [8]. По обстоятельствам происшествия выделяют: падение с самоката, столкновение с автомобилем или с неподвижной преградой, наезд на пешехода. Одним из основных факторов, влияющих на тяжесть полученных повреждений, у водителя самоката является применение индивидуальных

средств защиты, в частности шлемов. В исследовании T.K. Trivedi et al. сообщается, что только 10 (4,4%) взрослых водителей самокатов из 228 используют шлем [9]. В исследовании A. Coelho et al. за период 1 года было зарегистрировано 397 пациентов с 422 травмами, полученными при управлении электрическим самокатом. Средний возраст составил 30,8 года, при этом 12,6% пациентов были несовершеннолетними. Пациенты в основном поступали в отделение неотложной помощи в вечерние часы и в летнее время. Из общего числа полученных травм 46,9% были переломами. Около 25% от общего числа случаев потребовали хирургического вмешательства. Очень важно, что только 19% водителей были в шлеме в момент аварии. Больше всего переломов пришлось на верхние конечности (62,6%) и наблюдалась большая частота переломов лучевой кости [10]. Важно отметить, что электросамокаты несут для детей более серьезную опасность, чем для взрослых водителей, за счет конструктивных особенностей (нахождение руля в области шеи или грудной клетки ребенка) и ухудшения управляемости и устойчивости самоката в связи с меньшим ростом и весом ребенка.

В другой публикации авторы исследовали данные 292 пациентов с травмами, полученными при управлении скuterом. В возрасте от 21 до 30 лет были 30,8% (n = 90) пациентов. Кроме того, 40,8% (n = 119) получили травмы головы, 40,8% (n = 119) поступили через скорую помощь, 31,5% (n = 92) были госпитализированы, а 18,8% (n = 55) были отнесены к неотложной остроте. Только 2,1% пациентов одобрили использование шлема [11].

Таким образом, пренебрежение правилами управления средствами индивидуальной мобильности и средствами индивидуальной защиты часто является причиной получения более тяжелых травм.

ПОСТКОММОЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Как мы уже писали, в большинстве случаев у детей ЧМТ протекает в легкой форме в виде сотрясения головного мозга. По данным W.P. Meehan et al., 144 000 пациентов младшего возраста ежегодно поступают в отделение неотложной помощи в США из-за травм головы [12]. Около 90% этих случаев протекают в легкой форме [13] и в большинстве своем не требуют госпитализации [14].

Считается, что неповторяющиеся сотрясения мозга обычно не вызывают хронических последствий для тканей головного мозга пациентов [15]. Но даже в случае легкой ЧМТ в клинической картине пациентов часто отмечается развитие посткоммоционного синдрома (ПКС), который, по данным разных исследований, встречается от 29 до 90% перенесших ЧМТ [16].

Последствия такого травматизма обычно кратковременны, а симптомы ослабевают в течение нескольких недель или месяцев. ПКС после легкой ЧМТ может проявляться легкими симптомами, которые делятся в среднем не более 4 нед. [17]. Но так бывает не во всех случаях. ПКС как наиболее частое осложнение легкой ЧМТ может развиваться во всех возрастных группах и не зависит от физической активности пациента, это могут быть как дети,

подростки, так и взрослые или пожилые пациенты. ПКС – это развитие как минимум 3 из следующих симптомов: головная боль, усталость, раздражительность, головокружение и проблемы с равновесием, нарушение сна, плохая память и концентрация внимания, а также повышенная чувствительность к свету и шуму.

Симптомы начинаются вскоре после травмы головы и могут присутствовать в течение недель или месяцев. Когда симптомы продолжаются более 6 мес. или одного года, состояние интерпретируется как персистирующий ПКС [16].

В зарубежной литературе последствия ЧМТ принято различать на внутричерепные и экстракраниальные. Внутричерепные эффекты обычно вызваны травмой лобной или лобно-височной областей, в зависимости от механизма травмы, а экстракраниальные симптомы часто являются следствием сокращения мышц шеи в результате раздражения корешков спинномозговых нервов или травмой окололежащих тканей. Клинические симптомы, основанные на делении на внутричерепные или экстракраниальные причины, могут быть организованы в 5 категорий:

1. Когнитивный, который содержит дефицит памяти, трудности с вниманием и концентрацией, трудности с речью, исполнительную дисфункцию и трудности с мелкой моторикой.

2. Психологические, включая депрессию, тревогу, раздражительность и личностные изменения, усталость и дереализацию.

3. Соматосенсорная и вестибулокохлеарная дисфункция, которая включает в себя головные боли, тошноту и рвоту, повышенную свето- и звуковую чувствительность, гипералгезию и шум в ушах.

4. Зрительные симптомы и глазодвигательная дисфункция, которая включает светочувствительность, нечеткое зрение, трудности конвергенции, двоение в глазах и синдром Горнера.

5. Вегетативные симптомы, включая колебания частоты сердечных сокращений и артериального давления, аномалии в отношении потливости и регуляции величины зрачков, нарушение температурной регуляции, сексуальную дисфункцию, нарушения сна или плохую эффективность сна.

Детальное неврологическое обследование является неотъемлемой частью диагностики посткоммоционного синдрома. Во время оценки обязательно следует сосредоточить внимание на конкретных элементах: вестибулокохлеарная система, симптомы вегетативной дисфункции, оценка функций ствола и коры головного мозга, когнитивная функция и наличие дисфункции шейного отдела позвоночника [18].

Наиболее распространенными симптомами ПКС являются головные боли, которые могут перейти в хронические; головокружение; усталость, которая может нарушить восстановление и снизить качество жизни; раздражительность; нарушения концентрации внимания, нарушения сна, причем возможно как наличие бессонницы или затруднения засыпания, так и повышенная дневная сонливость; трудности с памятью; непереносимость стресса и эмоциональных нагрузок [19]. Все эти нарушения могут переходить в хроническую форму ПКС, который оказывает существенное и негативное влияние на качество жизни пациентов.

Риск развития хронической посттравматической головной боли (ХПТГБ) у детей ниже, чем у взрослых пациентов. В Шотландии при 300 случаях ЧМТ на 100 000 детей развитие ХПТГБ отмечается только у 20,4, что составляет 6,8%. В исследовании C. Kirk et al. обследовали 117 детей с ЧМТ (у 93 была диагностирована легкая степень, у остальных средняя степень тяжести) в течение от 2 мес. до 3 лет после травмы. ХПТГБ развились только у 8 пациентов, причем у всех пациентов головные боли прошли в течение от 3 до 27 мес. [20].

Для динамической оценки выраженности симптомов ПКС часто применяется опросник Rivermead (Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire) [21]. Метод включает в себя перечень вопросов, касающихся соматических, когнитивных и эмоциональных жалоб после травмы головы, которые могут присутствовать у пациентов в течение нескольких месяцев. Роль участника состоит в том, чтобы сравнить тяжесть каждого симптома, принимая во внимание как период до травмы, так и определенные периоды после травмы. Ответы оцениваются от 0 – не испытывал вообще до 4 – серьезная проблема [22].

Жалобы, перечисленные в опроснике Rivermead, сопоставимы с критериями МКБ-10 и DSM-V. Критерии включают наличие головной боли, головокружения, тошноты или рвоты, чувствительности к шуму, нарушения сна, усталости, раздражительности, чувства подавленности или разочарования, плохой памяти или снижения концентрации внимания, замедленного мышления, беспокойства, нечеткого зрения, двоения в глазах и повышенной светочувствительности [21]. Пациент оценивает каждый симптом по степени его тяжести.

Публикация Eli Fried et al. посвящена исследованию распространенности персистирующего ПКС (ППКС) у детей, перенесших легкую ЧМТ. Проводилось наблюдение в течение от 6 до 60 мес. 205 пациентов в возрасте 8–15 лет, перенесших легкую ЧМТ, а также группы контроля из 205 детей с неосложненными переломами дистального отдела лучевой кости. По данным опросника Rivermead (Post-Concussion Symptoms Questionnaire), распространенность ППКС в группе с легкой ЧМТ составила 25,3%, а ППКС-подобных симптомов в контрольной группе составила 2,4%, $p < 0,001$. В течение периода от 6 до 60 мес. на распространенность ППКС не влияло время, прошедшее с момента травмы. В группе пациентов с ЧМТ дорожно-транспортные происшествия и подростковый возраст были признаны факторами риска развития указанных нарушений. Авторы сделали вывод, что ППКС недостаточно диагностируется в педиатрической популяции и 25% детей, госпитализированных в отделения неотложной помощи из-за ЧМТ, могут страдать от ППКС [23].

УПРАВЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИИ И ЧМТ

Термин «управляющие функции» обычно используется для описания сложных нейрокогнитивных процессов, таких как способность человека регулировать внимание и способность концентрации, контролировать себя, планировать, организовывать, использовать когнитивную гибкость,

заниматься абстрактным мышлением, решать проблемы, подавлять спонтанные импульсы, инициировать задачи и регулировать эмоции. Управляющие функции имеют решающее значение для академической успеваемости и общего развития ребенка. Было доказано, что нарушения управляющей функции присутствуют как во время острой фазы восстановления после ЧМТ, так и могут сохраняться в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов с осложненной легкой, умеренной или тяжелой ЧМТ, которым потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Установлено, что траектории когнитивного восстановления после ЧМТ у детей вариабельны и часто крайне индивидуализированы. Факторы риска возникновения дефицита управляющей функции кроме степени тяжести также включают возраст на момент травмы, локализацию повреждения в головном мозге, социально-экономический статус, функционирование семьи, а также состояние здоровья и неврологического развития до травмы. Отмечено, что нарушения сна / бодрствования и наличие частых головных болей были тесно связаны с ухудшением управляющей функции у детей с ЧМТ. Считается, что хороший восстановительный сон способствует заживлению нейронов и уменьшает воспаление, что может оптимизировать функциональное восстановление нервной системы [24]. А чрезмерная дневная сонливость, наоборот, имеет связь с худшими когнитивными исходами у детей и подростков с ЧМТ [25].

Стоит обратить отдельное внимание, что даже легкая ЧМТ может влиять на состояние управляющих функций, когнитивные и поведенческие особенности в отдаленный период ЧМТ. Так, в исследовании C.C. Kooper et al. наблюдали за 89 пациентами с легкой ЧМТ спустя 3 года 6 мес. после травмы, в сравнении с группой неврологически здоровых детей, сопоставимой по полу, возрасту и социально-экономическому статусу. Было выявлено, что дети с ЧМТ демонстрировали интеллект в среднем диапазоне, но имели больше поведенческих проблем, связанных с невнимательностью ($p = 0,004$, $d = 0,47$) и гиперактивностью / импульсивностью ($p = 0,01$, $d = 0,40$), а также показали худшие нейрокогнитивные показатели в стабильности обработки информации ($p = 0,003$, $d = -0,55$) и визуальной рабочей памяти ($p = 0,04$, $d = -0,39$) по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные по успеваемости в школе так же показали более низкую успеваемость по техническому чтению на протяжении до 2 лет после травмы ($p = 0,005$, $d = -0,42$) по сравнению с нормативными показателями. Авторы указывают, что полученные данные подчеркивают важность и необходимость раннего выявления детей с риском неблагоприятного исхода развития нервной системы после ЧМТ для своевременного подбора необходимой терапии [26].

Важно также отметить, что нарушения внимания и гиперактивное поведение могут присутствовать у пациентов с СДВГ и до ЧМТ. Доказано, что риск получения травмы у пациентов с СДВГ существенно выше, чем у детей без данного синдрома. Исследовав популяцию из 10 739 детей с СДВГ, было выявлено, что соотношение шансов получения ЧМТ составило 1,57 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,18) для умеренной степени тяжести и 1,79

(95% ДИ 1,18–2,72) для тяжелой формы СДВГ соответственно, по сравнению с легкой формой СДВГ. Также были выявлены гендерные особенности у пациентов с СДВГ. Так, мальчики с умеренным и тяжелым СДВГ имели повышенную вероятность получения ЧМТ. Соответствующее соотношение шансов для ЧМТ у мальчиков с умеренным СДВГ составило 1,60 (95% ДИ 1,07–2,39) и 1,86 (95% ДИ 1,15–3,00) для тяжелой формы СДВГ. У девочек не было обнаружено связи между тяжестью СДВГ и риском получения ЧМТ [27].

Установлено, что подростки подвержены более высокому риску аффективных симптомов после ЧМТ. Эти эффекты так же зависят от пола. Так, результаты анализа подростков после ЧМТ показывают, что у девочек наблюдались более выраженные тревожные расстройства и нарушения внимания после перенесенной ЧМТ, а у мальчиков была замечена агрессия после ЧМТ с последующим повышением уровня тревожности [28]. Известно, что у 25–30% пациентов, перенесших легкую ЧМТ, отмечаются тревожные и тревожно-депрессивные расстройства. А наличие тревожных расстройств негативно сказывается на регрессе посттравматических нарушений и часто усугубляет течение как когнитивной, так и вегетативной (соматической) симптоматики.

Дети младшего возраста особенно уязвимы к задержкам в развитии, связанным с ЧМТ [29]. Долгосрочные риски для этих детей являются значительными не только для неспособности к обучению, но и для развития психических расстройств [30] и возможно даже преступности [31].

Отдельно стоит упомянуть о посттравматических нейроэндокринных дисфункциях. Возникновение гипопитуитаризма, связанного с ЧМТ, не коррелирует с тяжестью баллов по шкале комы Глазго. Полный или частичный гипопитуитаризм (наиболее частый дефицит изолированного гормона роста) может возникнуть как после легкой ЧМТ, так и после умеренной и тяжелой ЧМТ. Многие симптомы гипопитуитаризма пересекаются с симптомами, возникающими у пациентов с хронической ЧМТ, т.е. они имеют более низкие баллы на нейропсихологических обследованиях (когнитивные нарушения) и имеют больше симптомов психического расстройства (депрессия и усталость). Основными проблемами для эндокринолога являются:

- выявление гипопитуитаризма у пациентов с ЧМТ пр спективно (в острой фазе и через месяцы или годы после ЧМТ),
- оценка степени когнитивных нарушений на исходном уровне,
- мониторинг эффектов лечения (изменение когнитивных функций и психических расстройств при заместительной гормональной терапии).

Несколько недавних исследований показывают, что при заместительной терапии гормоном роста у пациентов с хронической ЧМТ и аномальной секрецией гормона роста когнитивные функции могут не измениться, в то время как симптомы, связанные с депрессией и усталостью, улучшаются. Отсутствие прогресса в реабилитации пациента после ЧМТ рекомендуется рассматривать как сигнал для клинического подозрения на нейроэндокринную дисфункцию [32].

ВЛИЯНИЕ ЧМТ У РЕБЕНКА НА ВНУТРИСЕМЕЙНЫЕ ОТНОШЕНИЯ

Важный аспект, который необходимо учитывать, – это влияние ЧМТ у ребенка на психоэмоциональное состояние внутри его семьи, т. к. это также может являться фактором напряжения отношений между членами семьи, как между родителями, так и братьями, и сестрами. Исследования реакции родителей на госпитализацию ребенка показывают, что родители испытывают высокий уровень стресса и тревоги, особенно в первые сутки госпитализации. Родители госпитализированных детей отмечают, что недостаток информации о состоянии ребенка, непонимание степени повреждения, опасения по поводу будущего ребенка (выживание, физические или умственные нарушения) являются самыми высокими факторами повышения уровня тревоги [33]. В дополнение к стрессовым факторам, связанным с госпитализацией, ряд исследователей считают адаптацию семьи к травме ребенка важным фактором для понимания ожидаемых долгосрочных последствий ЧМТ у детей. Проблемы в браке, родительская тревога и ухудшение социального функционирования семьи были зарегистрированы в ряде исследований уже в посттравматическом периоде. Так, в исследовании Burton H. Harris et al. были обследованы 54 пациента с тяжелой мультисистемной травмой и их семьи через 1 год после выписки из стационара. У 60% пациентов, кто жил в домашних условиях, наблюдались остаточные изменения личности. Физические и умственные недостатки, часто множественные, присутствовали у 50%; в таком же количестве были распространены социальные, эмоциональные расстройства и трудности в обучении. Только 20% из 50 детей учились в обычном школьном классе; остальные 80% нуждались в специальном образовании. Важным стало выявление влияния несчастного случая на нетравмированных братьев и сестер, у 66% которых развились эмоциональные расстройства, проблемы со школой и агрессивные изменения личности. Родители сообщали об ухудшении отношений между собой в 32% случаев, а в 60% – о новых социальных и финансовых проблемах. Двадцать одна мать, которая ранее работала, перестала работать из-за ухода за ребенком, а 20% семей исчерпали свои сбережения или влезли в долги [34].

В другой работе было исследовано 105 семей, где дети перенесли тяжелую травму. Было выявлено, что через 6 мес. после выписки из стационара 45% семей сообщили, что их жизнь не пришла в привычное русло, а через 1 год после выписки таких семей отмечалось 23%. Риск семейного неблагополучия особенно был высок в семьях с одним родителем [35].

Часто после выписки родители продолжают нуждаться в наблюдении и помощи специалистов, потому что они подвержены риску депрессии, стресса и тревоги. Эти семейные проблемы, а также те, которые часто присутствуют до травмы, могут негативно сказаться на восстановлении ребенка после травмы головы. Для многих родителей непонимание природы ЧМТ и недооценка наличия у ребенка нейропсихологического дефицита, приводящего к значительным функциональным нарушениям мотивации,

способности к усвоению новой информации, а также нарушениям поведенческих и социальных способностей, даже после того, как ребенок физически выздоровел до своего преморбидного состояния, могут привести к неадекватным ожиданиям от ребенка и неправильной интерпретации его поведения, создавая цикл разочарования и семейных конфликтов. Из-за высокой распространенности и частого несоответствия между функциональными особенностями нервной системы и внешней физической нормальностью у пациентов, перенесших ЧМТ, травму головы называют «тихой эпидемией» или «скрытой инвалидностью» [36].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ЧМТ

Последние данные свидетельствуют о том, что биохимическая сила, передаваемая мозгу во время сотрясения мозга, приводит к «метаболическому каскаду» ионных сдвигов, изменению метаболизма, нарушению взаимодействия между структурами мозга и изменению нейротрансмиссии, а также к микроскопическим аксональным повреждениям [37]. В случае легкой ЧМТ проведение нейровизуализации с помощью КТ может показать негативные результаты, что не позволяет определить группу пациентов с предполагаемым тяжелым течением ПКС для проведения ранней своевременной адекватной терапии. В настоящее время проводится поиск биомаркеров крови, которые помогут обеспечить объективные показатели тяжести травмы, помочь выявить детей с риском замедленного восстановления функций ЦНС.

Нейроспецифическая энолаза (NSE) является клеточно-специфичным изоферментом гликопротеинового фермента энолазы и является высокоспецифичным маркером для нейронов и периферических нейроэндокринных клеток. Из-за высокого нейронального потенциала NSE является индикатором повреждения головного мозга. Также повышение NSE учитывают при дифференциальной диагностике мелкоклеточного рака легкого, нейроэндокринных опухолей и нейробластомы. NSE как маркер дегенерации нейронов используется у пациентов после ЧМТ. Пик NSE наступает через 6–12 ч после травмы. По данным литературы, у пациентов с умеренной или тяжелой ЧМТ повышение уровня NSE было связано с более высокой смертностью или длительными неврологическими нарушениями [38]. Прогностическое значение NSE при легкой ЧМТ требует дальнейшего изучения и анализа.

Сывороточный белок S100B (S100B) – это белок, связывающий кальциевые каналы, который высоко экспрессируется в глиальных и шванновских клетках. Он имеет минимальные концентрации в других клетках и метаболизируется и выводится через почки. Внутриклеточно S100B регуляторно участвует в кальциевом гемостазе, передавая сигналы от других мессенджеров. S100B также участвует в дифференцировке клеток и прогрессии клеточного цикла. В экспериментальных условиях было замечено, что он обладает способностью ингибировать апоптоз [39]. Внеклеточное введение S100B способствует нейрогенезу и нейрональной пластичности, выполняет нейромодулирующие действия и способствует процессам, связанным

с памятью и обучением как в нормальной физиологии, так и при травматических состояниях. Обнаружено, что при секреции S100B обладает паракринными / аутокриннотрофическими эффектами при физиологических концентрациях, но токсическими эффектами при более высоких концентрациях. Таким образом, повышенный уровень S100B в биологических жидкостях (цереброспинальной жидкости, крови, моче, слюне и амниотической жидкости) рассматривается как биомаркер патологических состояний, включая перинатальный дистресс головного мозга, острую ЧМТ, психические расстройства или нейродегенеративные процессы [40]. Было обнаружено, что уровень S100B повышен после легкой и тяжелой ЧМТ. Пиковые уровни S100B могут быть обнаружены как в спинномозговой жидкости, так и в крови через 6 ч после травмы, но далее постепенно снижаются. Повышенный уровень S100B был обнаружен как у детей, так и у взрослых после ЧМТ [41].

Глиальный фибрillлярный кислый белок (GFAP) является промежуточным филаментным белком, обладающим высокой специфичностью для клеток астログлиальной линии [42]. Он известен как астログлиальный маркер травмы и обнаруживается в астログлиальном скелете как белого, так и серого вещества мозга [43]. У здоровых людей уровень GFAP низкий, из-за чего его можно использовать в качестве нейродегенеративного маркера в диагностике болезни Альцгеймера. Уровень GFAP в крови коррелирует с клинической тяжестью и степенью внутричерепной патологии при острой травме ЦНС (вследствие нарушения цитоскелета астроцитов и их активации в ответ на ЧМТ) [44], а также реакцией на ишемию, злокачественные опухоли головного мозга и цереброваскулярные события [45]. Исследование на животной модели показало, что после легкой ЧМТ уровень GFAP в сыворотке крови и ликворе повышается, но необходимо провести дальнейшие исследования данного маркера повреждения ЦНС у людей [46].

Тау-белок является одним из белков, которые принадлежат к группе белков, ассоциированных с микротрубочками (MAP). Полимеризация микротрубочек во время роста аксонов является наиболее полезной функцией тау-белка. Из-за повреждения нейронов было обнаружено, что уровень этого белка увеличивается в спинномозговой жидкости и крови как у людей, так и в экспериментах на животных [47]. Повышенные уровни тау-белка уже хорошо известны при нейродегенеративных состояниях, например, при болезни Альцгеймера. У пациентов с ЧМТ при использовании в качестве предиктора тау-белок может быть обнаружен через 6 ч после травмы. Тау-белок протеолитически модифицируется после аксонального повреждения, и этот продукт расщепления известен как C-tau [48]. Расщепленный тау-белок изучается как единый биомаркер повреждения нейронов и предиктор развития сотрясения мозга.

Убиквитин C-концевая гидролаза L1 (UCH-L1) является чрезвычайно распространенным белком в головном мозге, где он составляет 1–5% от общего объема нейронального белка [49]. Он участвует в процессе убиквитинирования белков, предназначенных для деградации по протеасомному

пути, тем самым играя важную роль в удалении окисленных или неправильно свернутых белков как в норме, так и при патологии [50]. Низкий уровень UCH-L1 присутствует у здоровых людей, но было доказано, что при определенных состояниях, например, нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, уровень UCH-L1 в сыворотке крови значительно повышается. Также он может быть маркером потери нейронов после субарахноидального кровоизлияния [51], а также маркером аномальной функции гематоэнцефалического барьера после тяжелой ЧМТ. UCH-L1 представляет собой белок, который высвобождается в плазму крови в результате реакции повреждения нейронов в результате ЧМТ и может быть обнаружен через 4 ч после травмы [52] и сохраняться в цереброспинальной жидкости и в сыворотке крови в течение нескольких дней после тяжелой ЧМТ [53].

Недавний метаанализ показал значительно повышенный уровень легкой нейрофиламентной цепи (НФЛ) в сыворотке крови у всех пациентов с сотрясением мозга в анамнезе по сравнению с контрольной группой. В исследованиях у спортсменов с сотрясением мозга были выявлены более высокие уровни НФЛ, что может рассматриваться в качестве биомаркера при легкой ЧМТ [54].

Два из упомянутых биомаркера, GFAP и UHCL-1, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2018 г. для тестирования пациентов после ЧМТ с целью прогнозирования симптомов сотрясения мозга.

Дополнительными данными о степени повреждения головного мозга являются методы нейровизуализации. Компьютерная томография (КТ) – это быстрый и экономичный метод нейровизуализации, широко используемый в отделениях неотложной помощи по всему миру. По его результатам можно определить тяжесть ЧМТ и начать надлежащее лечение, но он не может внести больше ясности в механизмы возникновения отсроченных клинических проявлений при легкой ЧМТ. Публикации последних лет показывают, что проведение современных методов нейровизуализации, таких как МРТ в различных режимах, позволяют расширить представления о патологических процессах при ЧМТ и объяснить возникновение когнитивных и поведенческих нарушений у таких пациентов в более отдаленные периоды [55].

Диффузионно-тензорная визуализация (DTI) – методика, позволяющая оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон и получить информацию о связях между различными отделами головного мозга и целостности проводящих путей (нервных трактов, пучков нервных волокон). Исследования головного мозга детей, перенесших ЧМТ, с помощью МРТ в последовательности DTI, показывают, что такие пациенты подвержены риску персистирующей атрофии белого вещества головного мозга. Данные о повреждении белого вещества головного мозга, исследованные с помощью DTI, имеют более высокую прогностическую ценность для функционального исхода ЧМТ по сравнению с компьютерной томографией в острый период и анализом обычной (T1-взвешенной) МРТ. В частности,

региональное нарушение целостности белого вещества в мозолистом теле может в значительной степени лежать в основе нейрокогнитивных нарушений у детей с умеренной / тяжелой ЧМТ. Эти результаты подчеркивают потенциальную клиническую значимость режима DTI как важного прогностического фактора функционального исхода ЧМТ у детей, особенно с точки зрения нейрокогнитивного функционирования [56].

В исследовании Harm J. van der Horn et al. проводилась динамическая оценка результатов функциональной МРТ в состоянии покоя у пациентов 8–16 лет, перенесших легкую ЧМТ, через 1 нед. (n = 263), 4 мес. (n = 192) и 1 год (n = 153) после травмы в сравнении с 228 здоровыми испытуемыми соответствующего пола и возраста. Результаты показали стойкие изменения лобно-мозжечковых и таламических связей в течение 1 года после ЧМТ по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$). Стойкие изменения предклинических связей также были связаны с более низкими показателями исполнительной функции и долговременной памяти [57].

В другом исследовании эти же авторы оценили с помощью функциональной МРТ развитие связей в ЦНС через 1 нед. и через 4 мес. после травмы в сравнении со здоровыми испытуемыми. Анализ связей показал, что у пациентов с ЧМТ статическая межполушарная связь была нарушена между левым и правым предклиньем и таламусом, а также между правой дополнительной моторной областью и контралатеральным полушарием мозжечка. Изменения в связях не были зависимы от симптомов тяжести травмы, такими как потеря сознания и посттравматическая амнезия. Исследование показывает, что динамика связей в мозге изменяется в течение 4 мес. после ЧМТ в областях мозга, которые, как известно, наиболее уязвимы к ЧМТ [58].

Таким образом, поиск оптимального биомаркера повреждения ЦНС в крови при ЧМТ в сочетании с расширенной программой нейровизуализации может обеспечить объективные показатели тяжести травмы, помочь в выявлении детей с риском замедленного восстановления, помочь определить клинические фенотипы травм и принять обоснованные решения относительно безопасного возвращения к нормальной деятельности.

Исследования последних лет выявили, что восстановление функций ЦНС после ЧМТ зависит не только от тяжести и локализации повреждения, возраста и пола, но и от многочисленных индивидуальных генетических факторов, которые влияют на процессы передачи сигналов по средствам нейротрансмиттерных систем (рецепторы глутамата, допамина, серотонина и регуляция кальциево- зависимых систем), воспалительные реакции, гибель клеток, иммунные реакции, процессы созревания и развитие мозга. Все эти факторы являются важными биологическими путями регуляции восстановления и развития нейрокогнитивных и поведенческих функций после перенесенной ЧМТ. Применения геномного подхода, основанного на системной биологии, являются перспективным направлением изучения факторов и регуляторных механизмов, влияющих на состояние ЦНС в отдаленный период ЧМТ [59, 60].

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Лечебные мероприятия у детей, перенесших ЧМТ, основаны на оценке степени тяжести травмы, выраженности симптомов посткоммюационного расстройства и наличия сочетанной с ЧМТ патологией [61].

Разнообразие симптомов в клинической картине последствий ЧМТ требует применения мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разного профиля: неврологов, психиатров, психологов, нейропсихологов, офтальмологов, отоларингологов, реабилитологов (врачей физиотерапии, лечебной физкультуры). В условиях специализированных клиник, занимающихся лечением пациентов с последствиями ЧМТ, реализован принцип создания для каждого пациента индивидуального плана проведения восстановительного лечения, который впоследствии передается пациенту и его семье вместе с необходимой координацией со специалистами для содействия проведению рекомендованного лечения. Такой принцип оказания медицинской помощи в целом способствует применению более эффективных и скоординированных схем лечения, что потенциально приводит к более раннему устранению симптомов и выздоровлению [62].

Немедикаментозные способы лечения также часто применяются у пациентов с последствиями ЧМТ. Когнитивно-поведенческая терапия и методики биологической обратной связи являются научно обоснованными методами психологического вмешательства при симптомах ПКС, включая головные боли, головокружения, трудности концентрации внимания, расстройства эмоциональной сферы и другие.

Лечение посттравматических головных болей основывается на схожести их клинической картины с такими формами первичных головных болей, как мигрень и головные боли напряжения (ГБН). Часто посттравматические головные боли могут иметь смешанный характер и походить как на мигрень, так и на ГБН, в таком случае подбор лекарственной терапии строится с учетом доминирующего типа головной боли и на основании разработанных для его лечения рекомендаций.

Учитывая механизмы повреждающего действия при ЧМТ, приводящие к структурным (аксональное повреждение, кровоизлияния, ушиб тканей), метаболическим (нарушение кровоснабжения, запуск реакций апоптоза и нейророспальения) и функциональным нарушениям (нарушение обмена нейромедиаторов и функционирования ионных каналов, патологическое возбуждение нейронов) и наличие частых жалоб в структуре ПКС на наличие нарушений когнитивной сферы (снижение памяти, внимания, повышенной утомляемости и др.), большой интерес в лечении таких пациентов имеют препараты, оказывающие комплексное воздействие и влияющие на процессы восстановления функций и оптимизации работы центральной нервной системы.

К таким лекарственным средствам относится холина альфосцират (препарат Церетон). Холина альфосцират является холиномимиком центрального действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В состав препарата входит 40,5% холина, высвобождающегося из соединения

в головном мозге; холин участвует в биосинтезе ацетилхолина (одного из основных медиаторов нервного возбуждения). Альфосцират биотрансформируется до глицерофосфата, который является предшественником фосфолипидов. Ацетилхолин положительно воздействует на передачу нервного импульса, а глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина (мембранных фосфолипидов), в результате улучшается эластичность мембран и функция рецепторов. Церетон¹ усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Оказывает профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома, такие как изменение фосфолипидного состава мембран нейронов и снижение холинергической активности. Фармакодинамические исследования показали, что Церетон¹ действует на синаптическую, в т.ч. холинергическую передачу нервного импульса (нейротрансмиссию), пластичность нейронной мембрани и функцию рецепторов¹.

В 2019–2021 гг. в 11 российских исследовательских центрах было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в возрасте 6–17 лет в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта. В исследовании участвовали 222 ребенка обоего пола. Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты и/или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Демографические и другие исходные характеристики пациентов (возраст, пол, длительность заболевания, предшествующие и сопутствующие заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия) сравнивались между группами для демонстрации сопоставимости групп на исходном уровне.

Пациенты в возрасте 6–10 лет (n = 37) принимали препарат Церетон в виде раствора по 200 мг 1 раз в сут. до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет (n = 37) – по 1 капсуле (400 мг) утром и днем после еды, пациенты в возрасте 16–17 лет (n = 37) – по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем после еды. Курс лечения составил 60 дней.

При анализе данных для всей популяции пациентов в результате применения препарата Церетон установлено достоверное повышение среднего вербального показателя IQ с 82 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 79 до 87 баллов (p = 0,00002), общего показателя IQ – с 79 до 86 баллов. При сравнительном анализе баллов вербального, невербального и общего показателя IQ зарегистрированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения (p = 0,000001, p = 0,00002, p < 0,00001 соответственно). При анализе данных всей популяции отмечалось повышение среднего значения суммы вербальных оценок по тесту Векслера в группе препарата Церетон с 35 до 41 балла, суммы невербальных оценок – с 34 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 70 до 82 баллов. В результате

¹ Церетон[®] (Ceretton) инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vida.ru/drugs/ceretton>.

сравнительного анализа сумм верbalных, неверbalных оценок и общей суммы оценок по тесту Векслера получены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p < 0,0001$, $p = 0,000002$, $p < 0,0001$ соответственно). Статистический анализ динамики показателей нейропсихологического теста на запоминание 10 слов обнаружил значимые различия между показателями до и после лечения в группе терапии Церетоном, а также между группами Церетона и плацебо по итогам лечения во всех возрастных стратах, что свидетельствовало об улучшении памяти после применения Церетона. При оценке врачом эффективности терапии по 5-балльной шкале установлены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) между группами Церетона и плацебо по всем возрастным стратам на визитах 2–4, что свидетельствовало о положительной клинической динамике уже с 11-го дня терапии Церетоном. В ходе исследования всего у 6 (2,7%) пациентов из 222 зарегистрированы легкой степени нежелательные явления.

Полученные данные исследования позволили сделать вывод: результаты проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали высокую эффективность при лечении когнитивных нарушений и клинико-неврологических проявлений в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Доказана превосходящая результативность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. В группе пациентов, принимавших Церетон, не зарегистрировано нежелательных явлений. Установлен сопоставимый характер профилей безопасности препарата Церетон и плацебо.

Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. На основании проведенного исследования были внесены изменения в инструкцию к препаратуре Церетон как первого в России препарата холина альфосцирата, разрешенного к применению в детском возрасте. Препарат официально разрешен к применению у детей в возрасте от 11 лет в форме капсул и с 6 лет в форме раствора для приема внутрь у детей с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести, обусловленные ЧМТ и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) [63].

В феврале 2024 г. состоялся междисциплинарный совет экспертов, целью которого являлось определение

оптимизированного алгоритма ведения пациентов детского возраста с заболеваниями нервной системы врожденного и приобретенного генеза с клиническими проявлениями нарушений нервно-психического развития и когнитивными расстройствами. Были представлены современные данные об опыте применения холина альфосцирата (препарат Церетон) у детей с неврологической патологией различного генеза. В резолюции совета экспертов отмечена перспектива эффективного применения препарата Церетон с целью коррекции нарушений нервно-психического развития и восстановления когнитивных функций у детей, а также необходимость рассмотрения и включения данного препарата в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи в нейропедиатрии [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают многочисленные приведенные в статье исследования, даже легкая ЧМТ может носить серьезные последствия для развития и функционирования нервной системы ребенка. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения являются частыми жалобами у пациентов, перенесших ЧМТ, и являются частью ПКС и могут отмечаться как в течение нескольких месяцев после травмы, так и персистировать многие годы и влиять на социальную адаптацию и качество жизни пациента. ЧМТ влияет не только на состояние самого пациента, но также затрагивает и жизнь его семьи, что требует принятия социальных и психологических мер поддержки, что также оказывает положительное влияние на скорость восстановления после перенесенной ЧМТ.

У пациентов с ЧМТ требуется определение различных биологических маркеров и факторов риска возможного негативного сценария восстановления функций ЦНС для своевременного оказания медицинской помощи. Медицинская помощь должна носить мультидисциплинарный подход с созданием индивидуальных траекторий восстановительных программ с учетом выявленных нарушений. Лечение должно включать в себя применение как немедикаментозных, так и медикаментозных методик, направленных на уменьшение тревожности, повышение устойчивости к нагрузкам, восстановление когнитивных функций. Пациент, перенесший ЧМТ даже в легкой степени, должен находиться под диспансерным наблюдением в течение определенного времени после травмы для динамического контроля за процессами восстановления и оказания своевременной медицинской помощи.



Поступила / Received 19.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2025

Принята в печать / Accepted 14.07.2025

Список литературы / References

1. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC, Bonfield CM. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. *World Neurosurg.* 2016;91:497–509.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.045>.
2. Александрова ГА, Ахметзянова РР, Голубев НА, Кириллова ГН, Огрызко ЕВ, Оськов ЮИ и др. *Здравоохранение в России*. М.; 2023. 179 с. Режим доступа: <https://youthlib.mirea.ru/reader/6229>.
3. Babikian T, Asarnow R. Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*. 2009;23(3):283–296. <https://doi.org/10.1037/a0015268>.
4. Anderson V, Brown S, Newitt H, Hoile H. Educational, vocational, psychosocial, and quality-of-life outcomes for adult survivors of childhood traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2009;24(5):303–312. <https://doi.org/10.1097/JTR.0b013e3181ada830>.

5. Balaban T, Hyde N, Colantonio A. The effects of traumatic brain injury during adolescence on career plans and outcomes. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2009;29(4):367–383. <https://doi.org/10.3109/01942630903245333>.
6. Mihic J, Rotim K, Marcikic M, Smiljanic D. Head injury in children. *Acta Clin Croat.* 2011;50(4):539–548. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649884/>.
7. Шарова ЕА, Валиуллина СА. Черепно-мозговая травма у детей в городе Москве. *Здоровье мегаполиса.* 2021;2(2):35–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/cherepno-mozgovaya-travma-u-detej-v-gorode-moskve>. Sharova EA, Valiullina SA. Traumatic brain injury in children in Moscow. *Zdorovye Megapolisa.* 2021;2(2):35–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/cherepno-mozgovaya-travma-u-detej-v-gorode-moskve>.
8. Boudiab EM, Zaikos T, Issa C, Chaiyasate K. Trends in craniofacial injuries associated with the introduction of electric scooter sharing services. *FACE.* 2021;2(1):89–93. <https://doi.org/10.1177/2732501621992441>.
9. Trivedi TK, Liu C, Antonio ALM, Wheaton N, Kreger V, Yap A, Schriger D, Elmore JG. Injuries Associated With Standing Electric Scooter Use. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e187381. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7381>.
10. Coelho A, Feito P, Corominas L, Sánchez-Soler JF, Pérez-Prieto D, Martínez-Díaz S et al. Electric Scooter-Related Injuries: A New Epidemic in Orthopedics. *J Clin Med.* 2021;10(15):3283. <https://doi.org/10.3390/jcm10153283>.
11. Sher T, Shah J, Holbrook EA, Thomas A, Wilson J. Electric Scooter Injuries in Tampa, Florida, Are Associated With High Rates of Head Injury, Hospital Admission, and Emergency Medical Service Transport and Low Rates of Helmet Use. *Cureus.* 2023;15(5):e39523. <https://doi.org/10.7759/cureus.39523>.
12. Meehan WP, Mannix R. Pediatric concussions in United States emergency departments in the years 2002 to 2006. *J Pediatr.* 2010;157(6):889–893. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.040>.
13. Takagi M, Babl FE, Anderson N, Bressan S, Clarke CJ, Crichton A et al. Protocol for a prospective, longitudinal, cohort study of recovery pathways, acute biomarkers and cost for children with persistent postconcussion symptoms: the Take CARE Biomarkers study. *BMJ Open.* 2019;9(2):e022098. <https://doi.org/10.1136/bmjjopen-2018-022098>.
14. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, Breiding MJ, Haegerich TM, Gioia GA et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *AMA Pediatr.* 2018;172(11):e182853. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2853>.
15. Sharp DJ, Jenkins PO. Concussion is confusing us all. *Pract Neurol.* 2015;15(3):172–186. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001087>.
16. Mavroidis I, Kazis D, Chowdhury R, Petridis F, Costa V, Balmus IM et al. Post-Concussion Syndrome and Chronic Traumatic Encephalopathy: Narrative Review on the Neuropathology, Neuroimaging and Fluid Biomarkers. *Diagnostics.* 2022;12(3):740. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030740>.
17. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1224–1238. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>.
18. Voormolen DC, Cnossen MC, Polinder S, von Steinbuechel N, Vos PE, Haagsma JA. Divergent Classification Methods of Post-Concussion Syndrome after Mild Traumatic Brain Injury: Prevalence Rates, Risk Factors, and Functional Outcome. *J Neurotrauma.* 2018;35(11):1233–1241. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5257>.
19. Shi S, Almklov E, Afari N, Pittman JO, E. Symptoms of major depressive disorder and post-traumatic stress disorder in veterans with mild traumatic brain injury: A network analysis. *PLoS ONE.* 2023;18(5):e0283101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283101>.
20. Kirk C, Nagiub G, Abu-Arafeh I. Chronic post-traumatic headache after head injury in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):422–425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02063.x>.
21. Zeldovich M, Bockhop F, Covic A, Cunitz K, Polinder S, Haagsma JA et al. Reference Values for the Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire (RPQ) from General Population Samples in the United Kingdom, Italy, and The Netherlands. *J Clin Med.* 2022;11(16):4658. <https://doi.org/10.3390/jcm11164658>.
22. Potter S, Leigh E, Wade D, Fleminger S. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a confirmatory factor analysis. *J Neural.* 2006;25(12):1603–1614. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0275-z>.
23. Fried E, Balla U, Catalogna M, Kozer E, Oren-Amit A, Hadanny A, Efrati S. Persistent post-concussive syndrome in children after mild traumatic brain injury is prevalent and vastly underdiagnosed. *Sci Rep.* 2022;12(1):4364. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08302-0>.
24. Williams CN, Lim MM, Shea SA. Sleep disturbance after pediatric traumatic brain injury: critical knowledge gaps remain for the critically injured. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:225–228. <https://doi.org/10.2147/NSS.S174608>.
25. Williams CN, McEvoy CT, Lim MM, Shea SA, Kumar V, Nagarajan D et al. Sleep and Executive Functioning in Pediatric Traumatic Brain Injury Survivors after Critical Care. *Children.* 2022;9(5):748. <https://doi.org/10.3390/children9050748>.
26. Kooper CC, van Houten MA, Niele N, Aarnoudse-Moens C, van Roermund M, Oosterlaan J, Plötz FB, Königs M. Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Children With Mild Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurol.* 2024;160:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurolo.2024.07.011>.
27. Karic S, DesRosiers M, Mizrahi B, Zevallos J, Rodriguez P, Barengo NC. The association between attention deficit hyperactivity disorder severity and risk of mild traumatic brain injury in children with attention deficit hyperactivity disorder in the United States of America: A cross-sectional study of data from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Child Care Health Dev.* 2019;45(5):688–693. <https://doi.org/10.1111/cch.12684>.
28. Veliz PT, Berryhill ME. Gender Differences in Adolescents' Affective Symptoms and Behavioral Disorders After Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2023;38(4):308–318. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000851>.
29. Keenan HT, Clark A, Holubkov R, Ewing-Cobbs L. Longitudinal Developmental Outcomes of Infants and Toddlers With Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251195. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51195>.
30. Max JE, Troyer EA, Arif H, Vaida F, Wilde EA, Bigler ED et al. Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents: Psychiatric Disorders 24 Years Later. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2022;34(1):60–67. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20050104>.
31. Williams WH, Chitsabesan P, Fazel S, McMillan T, Hughes N, Parsonage M, Tonks J. Traumatic brain injury: a potential cause of violent crime? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(10):836–844. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30062-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30062-2).
32. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuro-pathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary.* 2019;22(3):270–282. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9>.
33. Youngblut JM, Shiao SY. Characteristics of a child's critical illness and parents' reactions: preliminary report of a pilot study. *Am J Crit Care.* 1992;1(3):80–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1307910/>.
34. Harris BH, Schwartzberg SD, Seman TM, Herrmann C. The hidden morbidity of pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 1989;24(1):103–106. [https://doi.org/10.1016/S0022-5468\(89\)80311-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5468(89)80311-2).
35. Hu X, Wesson DE, Kenney BD, Chipman ML, Spence LJ. Risk factors for extended disruption of family function after severe injury to a child. *CMAJ.* 1993;149(4):421–427. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8348424/>.
36. Youngblut JM, Singer LT, Boyer C, Wheatley MA, Cohen AR, Grisoni ER. Effects of pediatric head trauma for children, parents, and families. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2000;12(2):227–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11249368/>.
37. Giza CC, Hovda DA. The Neurometabolic Cascade of Concussion. *J Athl Train.* 2001;36(3):228–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937489/>.
38. Mercier E, Tardif PA, Cameron PA, Émond M, Moore L, Mitra B et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2018;32(1):29–40. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1385097>.
39. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir.* 2017;159(2):209–225. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3046-3>.
40. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpelli L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012;120(5):644–659. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x>.
41. Kelmendi FM, Morina AA, Mekaj AY, Dragusha S, Ahmeti F, Alimehmeti R et al. Ability of S100B to predict post-concussion syndrome in paediatric patients who present to the emergency department with mild traumatic brain injury. *Br J Neurosurg.* 2023;37(1):53–58. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1878487>.
42. Reeves SA, Helman LJ, Allison A, Israel MA. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(13):5178–5182. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.13.5178>.
43. Papa L, Brophy GM, Alvarez W, Hirschl R, Cress M, Weber K, Giordano P. Sex differences in time course and diagnostic accuracy of GFAP and UCH-L1 in trauma patients with mild traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2023;13(1):11833. <https://doi.org/10.1058/s41598-023-38804-4>.
44. Zheng X, Yang J, Hou Y, Shi X, Liu K. Prediction of clinical progression in nervous system diseases: plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP). *Eur J Med Res.* 2024;29(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01631-4>.
45. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells.* 2023;12(9):1309. <https://doi.org/10.3390/cells12091309>.
46. Zheng X, Yang J, Hou Y, Shi X, Liu K. Prediction of clinical progression in nervous system diseases: plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP). *Eur J Med Res.* 2024;29(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01631-4>.
47. Liliang PC, Liang CL, Weng HC, Lu K, Wang KW, Chen HJ, Chuang JH. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *J Surg Res.* 2010;160(2):302–307. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.12.022>.

48. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, Shaw GI, Zemlan FP. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med.* 2008;26(7):763–768. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.10.029>.
49. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J.* 2016;473(16):2453–2462. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160082>.
50. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):19–25. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3040>.
51. Lewis JM, Dhawan S, Obirize AC, Sarno B, Akers J, Heller MJ, Chen CC. Plasma Biomarker for Post-concussive Syndrome: A Pilot Study Using an Alternating Current Electro-Kinetic Platform. *Front Neurol.* 2020;11:685. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00685>.
52. Berger RP, Hayes RL, Richichi R, Beers SR, Wang KK. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α -II-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI. *J Neurotrauma.* 2012;29(1):162–167. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1989>.
53. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):19–25. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3040>.
54. Karantali E, Kazis D, McKenna J, Chatzikonstantinou S, Petridis F, Mavroudis I. Neurofilament light chain in patients with a concussion or head impacts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(3):1555–1567. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01693-1>.
55. Mortaheb S, Filippini MM, Kaux JF, Annen J, Lejeune N, Martens G et al. Neurophysiological Biomarkers of Persistent Post-concussive Symptoms: A Scoping Review. *Front Neurol.* 2021;12:687197. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.687197>.
56. Königs M, Pouwels PJ, Ernest van Heurn LW, Bakx R, Jeroen Vermeulen R, Goslings JC et al. Relevance of neuroimaging for neurocognitive and behavioral outcome after pediatric traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(1):29–43. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9673-3>.
57. van der Horn HJ, Wick TV, Ling JM, McQuaid JR, Nathaniel U, Miller SD et al. Trajectories of intrinsic connectivity one year post pediatric mild traumatic brain injury: Neural injury superimposed on neurodevelopment. *Cortex.* 2025;184:120–130. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.12.022>.
58. van der Horn HJ, Ling JM, Wick TV, Dodd AB, Robertson-Benta CR, McQuaid JR et al. Dynamic Functional Connectivity in Pediatric Mild Traumatic Brain Injury. *NeuroImage.* 2024;285:120470. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120470>.
59. Kurowski BG, Treble-Barna A, Pilipenko V, Wade SL, Yeates KO, Taylor HG et al. Genetic Influences on Behavioral Outcomes After Childhood TBI: A Novel Systems Biology-Informed Approach. *Front Genet.* 2019;10:481. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00481>.
60. Kurowski BG, Treble-Barna A, Pitzer AJ, Wade SL, Martin LJ, Chima RS, Jegga A. Applying Systems Biology Methodology To Identify Genetic Factors Possibly Associated with Recovery after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(14):2280–2290. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4856>.
61. Гузева ВИ, Гузева ВВ, Гузева ОВ, Касумов ВР, Охрим ИВ, Орел ВВ. Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(1):89–93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-1-89-93>.
62. Shah AS, Raghuram A, Kaur K, Lipson S, Shoshany T, Stevens R et al. Specialty-Specific Diagnoses in Pediatric Patients With Postconcussion Syndrome: Experience From a Multidisciplinary Concussion Clinic. *Clin J Sport Med.* 2022;32(2):114–121. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000891>.
63. Гайнэтдинова ДД, Агранович ОВ, Немкова СА, Маслова НН, Халецкая ОВ, Курушина ОВ и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(14):6–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/rezulatty_mnogotsentrovogo_dvoynogo_slepogo_randomizirovannogo_platsebokontroliruemogo_klinicheskogo.html.
64. Гайнэтдинова ДД, Агранович ОВ, Немкова СА, Маслова НН, Кхалецкая ОВ, Курушина ОВ, Курушкина ОВ и др. The Results of a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy, Safety and Tolerability of the Drug Cereiton in the Treatment of Cognitive Impairment in Children in the Recovery Period of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Stroke. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(14):6–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/rezulatty_mnogotsentrovogo_dvoynogo_slepogo_randomizirovannogo_platsebokontroliruemogo_klinicheskogo.html.
64. Заваденко НН, Зыков ВП, Гайнэтдинова ДД, Агранович ОВ, Чутко ЛС, Ковалев ГИ и др. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):145–153. <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124071145>.
64. Заваденко НН, Зыков ВП, Гайнэтдинова ДД, Агранович ОВ, Чутко ЛС, Ковалев ГИ и др. Multidisciplinary consensus on the use of cereton drug in treatment of central nervous system diseases with cognitive impairments of congenital and acquired origin in children. Resolution of the multidisciplinary panel of experts. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2024;124(7):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2024124071145>.

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; 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, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; yenest@bk.ru

Нефропротективный потенциал уратснижающей терапии

Л.Н. Долгова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0244-9699>, L.Dolgova@dkb.yar.ru

И.Г. Красивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0592-2616>, ikrasivina@yandex.ru

Н.В. Долгов², <https://orcid.org/0000-0003-2181-9325>, dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Введение. Оценка сывороточной урикемии в настоящее время становится доступным лабораторным маркером метаболического неблагополучия, связанного с повышенным риском широкого спектра коморбидных состояний и заболеваний – от подагры и уратного нефролитиаза до кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2-го типа.

Цель. Проанализировать взаимосвязи гиперурикемии (ГУ) и подагры с нарушением функции почек и нефролитиазом в динамическом наблюдении на протяжении трех лет в условиях реальной амбулаторной практики.

Материалы и методы. В ретроспективное обсервационное исследование включены 324 пациента (121 мужчина и 203 женщины), обращавшиеся за медицинской помощью в 2021–2024 гг. Анализировали наличие сопутствующей патологии, динамику уровней мочевой кислоты (МК), креатинина, расчетной (CKDEPI) скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в подгруппах мужчин и женщин с уровнями МК < 360 мкмоль/л (нормоурикемия) и ≥ 360 мкмоль/л (ГУ).

Результаты. Определяется увеличение за три года распространенности ГУ на 15% среди мужчин и 10% среди женщин. Рост количества больных подагрой за этот же период составил 7 и 3% соответственно. Статистически значимая взаимосвязь между наличием ГУ (МК ≥ 360 мкмоль/л) и нарушением функции почек определялась только у женщин ($\chi^2 = 15,4$; $p = 0,00046$). У пациенток с ГУ не было выявлено нормальной СКФ как исходно, так и в процессе динамического наблюдения, а хроническая болезнь почек выраженных стадий (3б-5) у них встречалась суммарно чаще в 6,8 раза исходно и в 4 раза через 3 года наблюдения.

Заключение. Выявлена значимая обратная корреляция (-0,25; $p < 0,05$) между возрастанием сывороточной урикемии и снижением СКФ независимо от гендерных различий. Применение уратснижающей терапии с достижением целевого уровня МК менее 300 мкмоль/л продемонстрировало возможность стабилизации почечной функции и рассасывание тофусов у больного подагрой.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, хроническая болезнь почек, уратснижающая терапия, фебуксостат

Для цитирования: Долгова ЛН, Красивина ИГ, Долгов НВ. Нефропротективный потенциал уратснижающей терапии.

Медицинский совет. 2025;19(12):154–162. <https://doi.org/10.21518/ms2025-277>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nephroprotective potential of urate reducing therapy

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0244-9699>, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Irina G. Krasivina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0592-2616>, ikrasivina@yandex.ru

Nikolay V. Dolgov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-9325>, dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital “RZD-Medicine” in the City of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Introduction. Assessment of serum uricemia is currently becoming an available laboratory marker of metabolic distress associated with an increased risk of a wide range of comorbid conditions and diseases, from gout and urate nephrolithiasis to cardiovascular pathology and type 2 diabetes mellitus.

Aim. To analyze the interrelationships of hyperuricemia and gout with impaired renal function and nephrolithiasis in dynamic follow-up over three years in real outpatient practice.

Materials and methods. The retrospective observational study included 324 patients (121 men and 203 women) who sought medical help in 2021–2024. The presence of concomitant pathology, the dynamics of UA levels, creatinine, and estimated (CKD EPI) glomerular filtration rate were analyzed in subgroups of men and women with UA levels < 360 $\mu\text{mol/l}$ (normouricemia) and ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$ (GU).

Results. An increase in the prevalence of hyperuricemia by 15% among men and 10% among women over three years is determined. The increase in the number of gout patients over the same period was 7% and 3%, respectively. A statistically significant relationship between the presence of hyperuricemia (uric acid ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$) and impaired renal function was determined only in women ($\chi^2 = 15,4$; $p = 0,00046$). In the presence of GU, there were no patients with normal glomerular filtration rate, either initially or during dynamic follow-up, and CKD of advanced stages (3b-5) was observed in them 6.8 times more frequently initially and 4 times more frequently after 3 years of follow-up.

Conclusion. A significant inverse correlation (-0.25 ; $p < 0.05$) was found between an increase in serum uricemia and a decrease in glomerular filtration rate, regardless of gender differences. The use of urate-lowering therapy with the achievement of a target uric acid level of less than 300 mmol/l demonstrated the possibility of stabilization of renal function and resorption of tophi in a patient with gout.

Keywords: hyperuricemia, gout, chronic kidney disease, urate-lowering therapy, febuxostat

For citation: Dolgova LN, Krasivina IG, Dolgov NV. Nephroprotective potential of urate reducing therapy. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):154–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-277>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Оценка сывороточной урикемии в настоящее время становится доступным лабораторным маркером метаболического неблагополучия, связанного с повышенным риском широкого спектра коморбидных состояний и заболеваний – от подагры и уретрального нефролитиаза до кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1–4]. Ведущие российские эксперты поддержали изменения границ нормального уровня мочевой кислоты (МК) в диапазоне 180–360 мкмоль/л (6 мг/дл) вне зависимости от пола [4]. В ведении пациентов общетерапевтической практики важно выделение бессимптомной гиперурикемии (БГУ), под которой принято понимать повышение сывороточной урикемии > 360 мкмоль/л без критериев подагры у пациента [5].

Наблюдение за больными с БГУ и подагрой привело к пониманию отсутствия четких границ между этими двумя состояниями, что, в частности, подтверждается выявлением кристаллов моноурата натрия в суставах и сухожилиях у 30–50% пациентов с хронической БГУ при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии [6, 7]. БГУ расценивается как начальная стадия подагры, хотя только у 36% таких пациентов развиваются приступы артрита [8].

Распространенность БГУ растет во многих регионах мира: в России составляет 18,2% среди взрослого населения [9], в Ирландии – 24,5% [10], в США – 20,1% [11], в Австралии – до 16,6% [12], в Китае – 11,1% [13].

Учитывая доминирующую роль почек в удалении МК из организма человека (около 70% по сравнению с 30%, выводимыми через слизистую оболочку тонкой кишки), прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), ассоциированное с гиперурикемией (ГУ), на протяжении многих лет является объектом пристального и всестороннего изучения многочисленных исследовательских групп [14–16].

МК может приводить к нарушению функции почек кристаллозависимым и кристаллонезависимым путями [17, 18]. В основе кристаллозависимого пути – формирование и депонирование кристаллов МК в канальцах и мозговом веществе почек, связанное с этим процессом хроническое асептическое воспаление, повреждение канальцев и интерстициальный фиброз. Длительное повышение уровня МК в сыворотке крови приводит к кристаллообразованию в просвете почечных канальцев и, как следствие, к урикузуре и кристаллурии, что сопровождается образованием цилиндров, дополнительным

повреждением эпителиальных клеток и ремоделированием тканей. В итоге обструкция канальцев и собирательных трубочек может вызывать острую подагрическую нефропатию, гидронефроз, кровотечение или вторичный инфекционный процесс [19].

Растворимая внутриклеточная МК может также провоцировать развитие патологии почек через кристаллонезависимый путь. ГУ обуславливает вазоконстрикцию при активировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также эндотелиальную дисфункцию, интерстициальное воспаление и процесс фиброза в почечной ткани [20–23].

Роль БГУ в развитии ХБП по-разному оценивается в научных исследованиях [24, 25], в то время как наличие подагры однозначно приводит к значимому нарастанию риска прогрессирующей ХБП. Метаанализ 17 исследований определил, что 14% (95% ДИ 12–17%) больных подагрой страдают нефролитиазом и 24% (95% ДИ 19–28%) – ХБП ≥ 3 -й стадии [26].

Подагра и БГУ наблюдаются у 25 и 60% пациентов с ХБП соответственно [27]. В нормальных физиологических условиях примерно треть МК выводится из организма через кишечник, а две трети – через почки [28]. Дисфункция почек приводит к накоплению МК в крови из-за недостаточной экскреции ее солей. Кроме того, ГУ часто встречается при диабете 2-го типа и артериальной гипертензии (АГ), которые сами по себе являются причинами развития ХБП. Распространенность подагры увеличивается с 1 до 2% среди взрослых с нормальной функцией почек и до 32% среди пациентов с 4-й стадией ХБП. БГУ, соответственно, встречается в 11% случаев среди лиц с нормальной функцией почек и у 80% больных ХБП 4-й стадии [29]. Примерно у 50% пациентов с ХБП развивается ГУ к моменту начала диализа [30].

Ряд исследований, основанных на использовании менделевской рандомизации, отрицают прямую связь увеличения уровня МК в сыворотке крови с повышенным риском развития ХБП [27].

В то же время огромное количество работ доказывают, что ГУ является независимым фактором риска развития ХБП и метаболических заболеваний [31], в том числе у здоровых людей без какой-либо патологии [32]. Положение о том, что БГУ может приводить к развитию ХБП, основано как на данных эпидемиологических исследований [30, 31], так и доказано экспериментальными [33] и пилотными клиническими испытаниями [34]. ХБП 2-й или более высокой стадии присутствует у 70% пациентов с подагрой и у 50% пациентов с БГУ [35].

Финское исследование GOAL показало, что риск смертности, особенно от сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с БГУ, выше у людей с нормальной функцией почек по сравнению с теми, у кого функция почек нарушена. Это позволяет предположить, что ГУ, вызванная снижением клубочковой фильтрации (почечная ГУ), может быть менее опасной, чем ГУ, вызванная избыточной выработкой МК (метаболическая ГУ) [24, 36]. В итальянском исследовании URRAH показано, что более высокое соотношение уровня МК к креатинину независимо коррелирует с повышенным риском смертности [37].

Многочисленные исследования подтверждают положительную прогностическую роль уратснимающей терапии (УСТ) у пациентов с ХБП [4, 38]. В работе R.J. Johnson et al. представлены факты, убедительно свидетельствующие о пользе снижения уровня МК у пациентов с подагрой для лечения ХБП и/или сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Обоснование этого положения базируется на факте провоспалительного эффекта кристаллов уратов, опосредованного активацией инфламмасом и высвобождением интерлейкина-1 [39].

Повреждающее действие кристаллов уратов на эпителий почечных канальцев с развитием локального воспаления приводит к разрыву стенки канальца и попаданию кристаллов в интерстиций. До появления УСТ при вскрытии пациентов с подагрой почти всегда обнаруживались заболевания почек, характеризующиеся артериолосклерозом, очаговым сегментарным гломерулосклерозом и хроническим тубулоинтерстициальным заболеванием. Кристаллы уратов обнаруживались в 90% случаев при вскрытии в мозговом веществе [40].

Кристаллы уратов могут быть напрямую связанны с атеросклеротическим процессом: они встречаются в аорте и коронарных артериях почти у 30% больных подагрой [41].

Отложения кристаллов моногидрата натрия могут вызывать не только локальное, но и системное воспаление, которое признано фактором, способствующим прогрессированию заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Купирование острого приступа подагры не связано с растворением кристаллов уратов, поскольку они сохраняются до следующего приступа (т. е. в «межкритический период») [43]. Эти «молчаливые кристаллы» по-прежнему могут быть триггерами системного воспаления, влияющего на прогрессирование почечных и сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Цель – анализ взаимосвязей ГУ и подагры с нарушением функции почек и нефролитиазом в динамическом наблюдении на протяжении трех лет в условиях реальной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное обсервационное исследование включены 324 пациента (121 мужчина и 203 женщины), обращавшиеся за медицинской помощью в клиническую больницу «РЖД-Медицина» города Ярославль в 2021–2024 гг. Средний возраст группы в начале

наблюдения – $63,6 \pm 15,0$ года (22–98), средний индекс массы тела – $30,6 \pm 5,2$ кг/м² (17,9–51,3). У большинства больных имелась сопутствующая патология: у 86% – АГ, у 46% – СД2, у 45% – атеросклероз различных локализаций, у 25% – остеоартриты, у 24% – узловой зоб, у 17% – подагра, у 16% – ишемическая болезнь сердца, у 9% – нефролитиаз. Анализировали динамику уровней МК, креатинина, расчетной (СКДЕП) скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в подгруппах мужчин и женщин с уровнями МК < 360 мкмоль/л (нормоурикемия) и ≥ 360 мкмоль/л (ГУ). Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи статистической программы Statistica (version 13.3, StatSoft). Вычислялись средние значения, стандартные отклонения и их различия по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении количественных признаков. Использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) при анализе сопряженности параметров в многопольных таблицах, коэффициент корреляции Спирмена. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гендерные различия имелись по возрасту (женщины на 12% старше), сывороточной урикемии (-25% женщины), СКФ (-15% женщины). Подагра исходно имела у 42% мужчин и 8% женщин. Через три года от начала наблюдения группа состояла из 198 человек (57 мужчин и 141 женщины). Основные гендерные различия сохранились. Распространенность ГУ, подагры, ХБП и нефролитиаза по годам наблюдения представлена в табл. 1.

Отмечался рост распространенности ГУ за три года на 15% среди мужчин и 10% среди женщин. Увеличение количества больных подагрой за этот же период составило 7 и 3% соответственно. Частота выявления ХБП умеренных стадий (2–3а) принципиально не различалась ни между полами, ни по годам наблюдения. Умеренное снижение СКФ встречалось в 70–80%.

Динамика уровней сывороточной урикемии и СКФ оценивалась в подгруппах мужчин и женщин в зависимости от наличия или отсутствия у них ГУ. Результаты представлены на рисунке. Независимо от пола и исходного уровня сывороточной урикемии отмечалась статистически значимая взаимосвязь между повышением уровня МК и снижением СКФ ($r = -0,25$; $p < 0,05$). Несмотря на то что всем пациентам с ГУ давались рекомендации по немедикаментозной коррекции сывороточной урикемии, а у 72% больных подагрой и 25% пациентов с БГУ имелись назначения УСТ (в 83% случаев рекомендована терапия аллопуринолом, в 17% – фебуксостатом), достижение целевых уровней МК в соответствии с современными рекомендациями [5] отмечалось в среднем по годам наблюдения лишь у 16% мужчин и 12% женщин.

Частота определения разных стадий ХБП по расчетной СКФ представлена в табл. 2. Статистически значимая взаимосвязь между наличием ГУ и нарушением функции почек определялась только у женщин ($\chi^2 = 15,4$; $p = 0,00046$). У пациенток с ГУ не было выявлено нормальной СКФ как

исходно, так и в процессе динамического наблюдения, а ХБП выраженных стадий (3б-5) у них встречалась суммарно чаще в 6,8 раза исходно и в 4 раза через 3 года наблюдения.

В связи с малочисленностью пациентов, достигающих и удерживающих целевой уровень МК, каждый конкретный случай анализируется индивидуально. В качестве демонстрации успешности терапии до достижения цели приводим следующий клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ТЕРАПИИ ФЕБУКСОСТАТОМ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

Мужчина, 1960 г. р., впервые обратился к ревматологу в октябре 2023 г. с жалобами на выраженные боли в суставах рук и ног, почти постоянные днем, периодические ночью, ограничение подвижности и силы в них, нарушение походки. Нарастание симптоматики отмечал с конца августа 2023 г., обращался к участковому терапевту, принимал нимесулид 100 мг/сут с положительной динамикой. Анамнез жизни: более 5 лет гипертоническая болезнь, постоянная форма фибрилляции предсердий. Регулярно принимает метопролол сукцинат 50 мг, рамиприл 2,5 мг, аторвастатин 20 мг/сут. Не курит. Употребление алкоголя отрицает.

● **Таблица 1.** Динамика распространенности нарушений уратного метаболизма и почечной дисфункции по годам наблюдения у мужчин и женщин

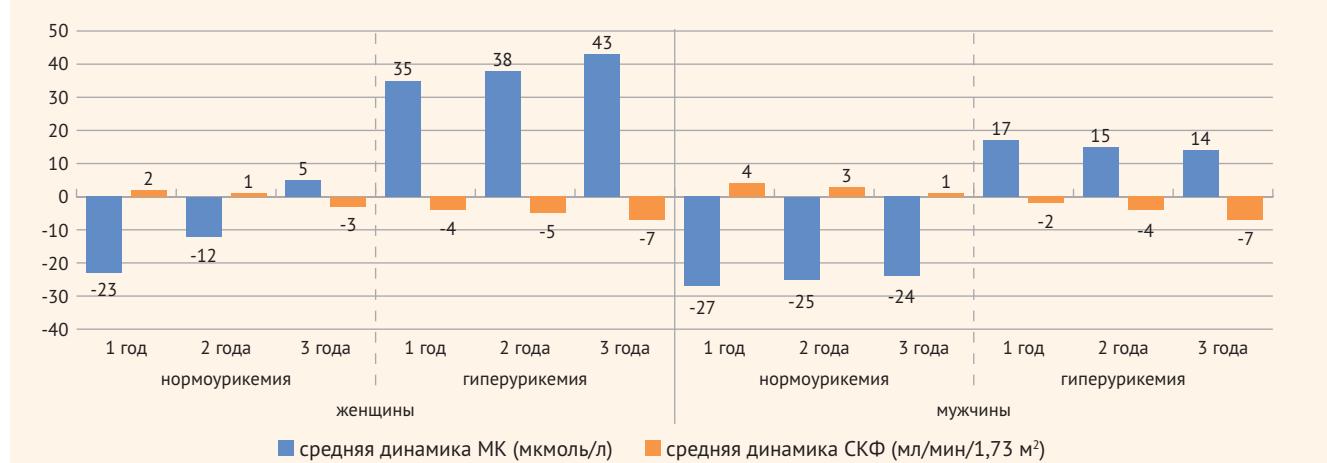
● **Table 1.** Changes in the prevalence of urate metabolism disorders and renal dysfunction in men and women by observation year

Срок наблюдения	Исходно		1 год		2 года		3 года	
Пол (n)	М (121)	Ж (203)	М (121)	Ж (203)	М (81)	Ж (181)	М (57)	Ж (141)
ГУ (%)	46	16*	47	18*	51	18*	61	26*
Подагра (%)	42	8*	44	9*	46	10*	49	11*
ХБП 2-3а (%)	73	79	75	80	78	80	77	78
ХБП 3б-5 (%)	5	12*	6	13*	7	13*	12	16
Нефролитиаз (%)	15	9*	16	10*	20	10*	21	13*

Примечание. ГУ – гиперурикемия; ХБП – хроническая болезнь почек; * – статистически значимые гендерные различия по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

● **Рисунок.** Динамика средних значений мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации в подгруппах мужчин и женщин в зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии

● **Figure.** Changes in mean uric acid levels and glomerular filtration rates in men and women subgroups based on the presence or absence of hyperuricemia



При обследовании выявлен уровень МК в крови 601 мкмоль/л, СРБ 5 мг/л, креатинин 78 мкмоль/л. Общий анализ мочи без патологии (удельный вес 1 015 г/л, рН менее 5,0). Назначены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – нимесулид 100 мг 2 раза в сутки. На рентгенограмме кистей – увеличение рентгеновской прозрачности костной структуры, равномерное сужение суставных щелей в дистальных межфаланговых суставах 1–5-го пальцев, единичные кистовидные просветления в дистальных отделах ногтевых фаланг 3–4-го пальцев правой кисти, остеосклероз суставных поверхностей. Рекомендована консультация ревматолога. Из данных объективного осмотра: кожные покровы обычного цвета и влажности; периферические лимфоузлы не пальпируются; подкожно-жировая клетчатка умеренно выражена. Масса тела 80 кг, рост 176 см. Индекс массы тела 25,8 кг/м², окружность талии 86 см. Определяются подозрения на тофусы в области проксимальных межфаланговых суставов 3-го и 4-го пальцев левой руки, 3-го и 5-го пальцев правой руки диаметром 0,5–0,7 см (со слов больного, «шишки» растут последние полгода), на ушных раковинах – белесые диаметром 0,3–0,4 см, в области правого локтевого сустава – единичный диаметром около 1 см. Деформация межфаланговых

● **Таблица 2.** Распространенность хронической болезни почек разных стадий в зависимости от пола и сывороточной урикемии
 ● **Table 2.** Prevalence of chronic kidney disease of different stages based on sex and the presence of serum uricemia

ХБП	Исходно			Через 3 года		
	0	2-3а	3б-5	0	2-3а	3б-5
м НУ (%)	19	73	8	23	64	13
м ГУ (%)	23	74	3	3	86	11
ж НУ (%)	11	84	5	7	84	9
ж ГУ (%)	0	66	34	0	64	36

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; НУ – нормоурикемия; ГУ – гиперурикемия.

суставов отсутствует. При пальпации суставы кистей, локтевые, коленные – безболезненные. Симптом бокового сжатия отрицательный на кистях и стопах. Варикозное расширение подкожных вен на ногах в компенсированной стадии. Умеренный синовит левого голеностопного сустава, минимальная гипертермия 1-го плюснефалангового сустава правой стопы. Установлен диагноз: подагра, тофусная форма средней степени тяжести; хронический подагрический полиартрит с преимущественным поражением суставов обеих кистей, правой стопы, левого голеностопного сустава, с наличием периферических тофусов в области суставов кистей, правого локтевого сустава, в области ушных раковин; функциональная недостаточность суставов (ФНС) 1. Сопутствующий: ишемическая болезнь сердца (фибрилляция предсердий, постоянная форма); гипертоническая болезнь 1-й степени, контролируемая, достижение целевых значений АД, 3-й стадии.

Рекомендовано: УЗИ почек, контроль уровня МК, СРБ в крови, рентгенограмма стоп, гипопуриновая диета, НПВС, аллопуринол 100 мг 1 раз в сутки под контролем уровня МК в крови. Через 2 мес. уровень МК в крови – 489 мкмоль/л. При УЗИ почек выявлены эхо-признаки конкрементов в левом мочеточнике, микролитов почек, кисты правой почки. В ноябре 2023 г. осмотрен ревматологом, рекомендовано продолжить прием аллопуринола, направлен к урологу. В декабре 2023 г. проведено контрольное УЗИ почек, эхо-картина без динамики. В январе 2024 г. при УЗИ почек отмечена отрицательная динамика: в средней трети левого мочеточника лоцируется гиперэхогенная плотная структура размером 11–12 мм. С 28.01.2024 по 31.01.2024 – госпитализация в урологическое отделение по экстренным показаниям с диагнозом: мочекаменная болезнь (МКБ), конкремент средней трети левого мочеточника. 29.01.2024 выполнена контактная уретеролитотрипсия слева, стентирование левой почки. Выписан в удовлетворительном состоянии.

С 05.02.2024 по 13.02.2024 – госпитализация по экстренным показаниям в урологическое отделение, диагноз: МКБ, камни левого мочеточника и левой почки, стент левой почки от 29.01.2024. Осложнение: макрогематурия, тампонада мочевого пузыря. Острая задержка мочи. Гиперплазия предстательной железы. Проведена

комплексная терапия – гемостатическая, гипотензивная, антибактериальная, спазмолитическая. 09.02.2024 выполнена цистоскопия, эвакуация сгустков из мочевого пузыря. Выписан с улучшением, рекомендовано наблюдение уролога, аллопуринол 100 мг 2 раза в сутки. В биохимическом анализе крови от 12.02.2024 – креатинин 116,8 мкмоль/л, МК 474,1 мкмоль/л, СКФ 56,94 мл/мин/1,73 м². До апреля 2024 г. пациент продолжал прием аллопуринола 200 мг/сут, на фоне которого отмечен рост уровня креатинина до 142 мкмоль/л, снижение СКФ до 45 мл/мин/1,73 м². Уровень МК в крови сохранялся выше 400 мкмоль/л. С 10.04.2024 по 15.04.2024 – плановая госпитализация в урологическое отделение, экстракция стента левой почки от 10.04.2024. После выписки из стационара проводилось динамическое наблюдение урологом. В середине мая 2024 г. при сохранении повышенного уровня креатинина и сохранении СКФ в пределах За стадии ХБП отмечено прогрессирующее повышение сывороточной урикемии выше 500 мкмоль/л. 12.05.2024 больной проконсультирован ревматологом. Боли в суставах небольшие. Объективно – без признаков воспалительных изменений в суставах. Локализация и размеры тофусов прежние. Приверженность к соблюдению диеты высокая. Рекомендована смена урикостатического препарата на фебаксостат в дозе 80 мг/сут. Пациент начал принимать Аденурик в рекомендованной дозе. В течение полутора месяцев был достигнут целевой уровень МК менее 300 мкмоль/л (232–286). Контрольный осмотр ревматолога 17.09.2024 – жалоб нет. Локальный статус – тофусы на левой руке отсутствуют, на правой руке – сохраняется в области проксимального сустава 3-го пальца 0,5 см, в области правого локтевого сустава – единичный диаметром около 0,5 см. Уровень МК в крови 303 мкмоль/л, креатинин 110,2 мкмоль/л, СРБ 1,2 мг/л, СКФ 60,66 мл/мин/1,73 м².

На контрольном визите 05.06.2025 пациент сообщил, что продолжает принимать фебаксостат (Аденурик) 80 мг/сут. Боли в суставах не беспокоят, обострений артрита не было. Тофусы в области суставов и ушных раковин отсутствуют. Однако уровень МК стал повышаться до 312 мкмоль/л. Планируется контрольное УЗИ органов мочевыделительной системы и обсуждается целесообразность повышения дозы фебаксостата до 120 мг/сут. Положительный эффект от достижения целевого уровня МК выражен в отсутствии обострений подагрического артрита, рассасывании тофусов и стабилизации урологической ситуации.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГУ у современных пациентов встречается часто, затрагивая в среднем 20% популяции, и сопряжена с высокой степенью коморбидности, включая повышенные риски сердечно-сосудистых и почечных осложнений [9–13, 45]. Значительный разброс данных по эпидемиологии ГУ связан с отсутствием единых границ для оценки данного состояния [45, 46]. В нашей работе использован современный критерий, использующий единый нормальный

уровень для мужчин и женщин – <360 мкмоль/л [5]. Нами представлены результаты наблюдения за 324 пациентами с высокой степенью коморбидности, почти у половины которых имелся СД2, а у подавляющего большинства – АГ. Распространенность ГУ в такой группе закономерно выше, чем общепопуляционная, она исходно составила 46% среди мужчин и 16% среди женщин, а за три года наблюдения эти цифры увеличились до 61 и 26% соответственно. Наши данные сопоставимы с результатами обследования 360 танзанских пациентов с СД2, распространенность ГУ среди которых составила 44,4% [47]. Тесная взаимосвязь между возрастанием уровня сывороточной урикемии и прогрессированием ХБП продемонстрирована в анализируемой нами группе больных независимо от исходной концентрации МК и пола, причем более выраженное повышение отмечалось у пациентов с уже исходно имевшейся ГУ, несмотря на то, что именно им давались рекомендации по гипопуриновой немедикаментозной коррекции, а четверти пациентов с БГУ и 72% больным подагрой назначалась УСТ. Сложность оценки полученной динамики состоит в том, что обнаружение статистически значимой корреляции (-0,25) в ретроспективном анализе не позволяет установить причинно-следственные связи. Аналогичное ретроспективное исследование 261 больного с разными стадиями ХБП, даже при исключении из анализа пациентов с подагрой, не позволило абсолютно точно определить причины и следствия, т. к. получение данных о предшествующих развитию ХБП уровнях МК выявило значительное преобладание у больных исходной ГУ и, соответственно, получение УСТ аллопуринолом или фебуксостатом [48]. Несмотря на неоднозначность первопричины, польза УСТ при наличии или для профилактики развития/прогрессирования ХБП признана в огромном количестве публикаций. Недавние клинические исследования показывают, что УСТ потенциально может быть использована у пациентов с БГУ и ХБП [34]. Терапию БГУ предлагается проводить как минимум трем группам пациентов. Во-первых, это больные с так называемыми скрытыми кристаллами в суставах, кровеносных сосудах или почках. Примерно у 15% пациентов с БГУ обнаруживаются отложения уратов в кровеносных сосудах [41]. Во-вторых, при рецидивирующей урятной кристаллурии или урятном нефrolитиазе назначение УСТ профилактирует кристаллурию, стимулирующую работу инфламмасом в клетках почечных канальцев [49]. В-третьих, для людей с повышенным внутриклеточным уровнем МК в печени или почках, что вызывает окислительный стресс в митохондриях и приводит к формированию метаболического синдрома (инсулинерезистентности, стеатозу печени и АГ), также показана профилактическая УСТ [50]. Рекомендация достигать целевого уровня МК (ЦУМК), содержащаяся в руководствах нескольких профессиональных организаций, основана на четких и последовательных доказательствах улучшения долгосрочных прогнозов при этом распространенном состоянии. У пациентов с подагрой концентрация МК в сыворотке крови должна быть снижена как минимум до целевого уровня 6 мг/дл (даже до

5 мг/дл у пациентов с тяжелой тофусной формой подагры). Для достижения этих целей применяются ингибиторы ксантинооксидазы, такие как аллопуринол, фебуксостат, а также могут использоваться урикоурические препараты [51]. Проведенный систематический обзор и мета-анализ данных о клинических испытаниях лекарственных препаратов для лечения подагры включал 16 источников, касающихся фебуксостата, 15 – аллопуринола, 4 – бензбромарона. В целом 70,7% пациентов достигли ЦУМК при терапии фебуксостатом, при этом снижение уровня МК составило 45,3%, а при терапии аллопуринолом и бензбромароном – 44,4 и 33,8% соответственно. Преимущество фебуксостата перед аллопуринолом было очевидным именно у пациентов с ХБП. Было отмечено, что фебуксостат безопаснее аллопуринола (ОШ 0,85; 95% ДИ: 0,75–0,97) [51].

В исследовании M. Cutolo et al. показано, что фебуксостат был значительно эффективнее, чем аллопуринол, в скорости снижения уровня МК до целевых значений. Всего в исследовании участвовало более 4 000 пациентов с подагрой и ГУ. Среднее снижение концентрации МК при любой дозе фебуксостата было выше (-27%) по сравнению с группами, получавшими плацебо (-5%) и аллопуринол (-24%). Более того, фебуксостат показал более высокую вероятность достижения ЦУМК, чем аллопуринол (ОШ 2,43; 95% ДИ: 2,119–2,789 и ОШ 4,05; 95% ДИ: 3,41–4,82 для уровней МК < 6 мг/дл и ≤ 5 мг/дл соответственно). Пациенты, принимавшие фебуксостат, достигали ЦУМК быстрее, чем пациенты, принимавшие аллопуринол ($86,04 \pm 71,47$ против $98,76 \pm 70,88$ дня и $52,08 \pm 49,97$ против $90,42 \pm 68,03$ дня для достижения ЦУМК < 6 мг/дл и ≤ 5 мг/дл соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [52].

В недавно опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) FREED у пожилых пациентов с ГУ лечение фебуксостатом привело к снижению суммарного риска церебральных, кардиоваскулярных и почечных исходов на 25% [53].

В 26-недельное исследование, анализирующее дозы фебуксостата для достижения клинического эффекта у больных подагрой в зависимости от функции почек, вошли 152 пациента (34 с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и 128 с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²). Доза фебуксостата составляла на начальном этапе 80 мг/сут, при недостижении целевого уровня МК (ЦУМК < 360 мкмоль/л) повышалась до 120 мг/сут. За время наблюдения у 84,9% пациентов достигнут ЦУМК, причем в группе с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² – у 85,6% пациентов, а с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² – у 82,4%. Для достижения ЦУМК при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² большинству (67,3%) пациентов было достаточно дозы 80 мг/сут и лишь у 32,7% доза повышалась до 120 мг/сут, а при умеренно сниженной СКФ (30–60 мл/мин/1,73 м²) такие дозы требовались, соответственно, 46,4 и 53,6% пациентов [54]. В этой же работе указывается, что для достижения поставленной цели пациентам с подагрой могло быть достаточно дозы фебуксостата 40 мг/сут. Насечка для деления таблетки имеется на оригинальном фебуксостате (Аденурик®).

Более быстрое достижение ЦУМК играет важную роль в формировании приверженности к терапии благодаря отсутствию периода длительной медленной титрации, а также принципиально стратегически важно для стабилизации и сохранения приемлемой функции почек, что было продемонстрировано и в нашем клиническом наблюдении. Представленный случай не уникален, а типичен. Информация о нем может способствовать пониманию и другими больными, что при совместных усилиях врача и пациента закономерно получаемый результат терапии до достижения цели возможен. Наблюдения из реальной клинической практики заслуживают внимания наряду с РКИ. Интересен метаанализ пяти соответствующих наблюдательных исследований с участием 327 пациентов с ХБП 4–5-й стадий и ГУ, не получавших гемодиализ, которым назначался фебуксостат в дозе 10–120 мг/сут сроком от 3 до 12 мес. Достигнуто снижение уровня сывороточных уратов (средневзвешенная разница $-1,85$ мг/дл;

95% ДИ: $-2,04$ – $1,67$ мг/дл) без ухудшения функции почек (средневзвешенная разница $0,11$ мл/мин/ $1,73$ м 2 ; 95% ДИ: $-0,25$ – $0,47$ мл/мин/ $1,73$ м 2), что важно для столь тяжелой категории больных [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГУ способствует не только развитию подагры, но и усугубляет прогрессирующее с возрастом снижение СКФ и формирование ХБП. Достижение целевых уровней МК у коморбидных пациентов в соответствии с рекомендациями национального консенсуса ведущих экспертов обеспечивает профилактику развития и/или обострения подагрического артрита, а также играет нефропротективную роль.



Поступила / Received 09.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 01.07.2025

Список литературы / References

- Богданова МВ, Георгинова ОА, Канина АО, Макаров ЕА, Краснова ТН. Многоликая мочевая кислота: от подагры к сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическим нарушениям. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(4):21–30. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2024-4/mnogolikaya-mochevaya-kislota-ot-podagry-k-serdechno-sosudistym-zabolevaniyam-i-metabolicheskim-narusheniyam/>.
- Bogdanova MV, Georginova OA, Kanina AO, Makarov EA, Krasnova TN. Uric acid: from gout to cardiovascular and metabolic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2024;33(4):21–30. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2024-4/mnogolikaya-mochevaya-kislota-ot-podagry-k-serdechno-sosudistym-zabolevaniyam-i-metabolicheskim-narusheniyam/>.
- Цурко ВВ, Морозова ТЕ. Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии. *Лечящий врач*. 2018;(8):52–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/08/15437048>. Tsurko VV, Morozova TE. Gout, hyperuricemy and cardiovascular diseases. Approaches to pharmacotherapy. *Lechashchi Vrach*. 2018;(8):52–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/08/15437048>.
- Долгова ЛН, Красивина ИГ, Долгов НВ, Луговкина ДГ. Метаболические риски гиперурикемии. *Медицинский совет*. 2019;(18):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-76-84>.
- Dolgova LN, Kravivina IG, Dolgov NV, Lugovkina DG. Metabolic risks of hyperuricemia. *Meditinskii Sovet*. 2019;(18):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-76-84>.
- Елисеев МС. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):30–35. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>. Yeliseyev MS. Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>.
- Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Насонов ЕЛ, Сайганов СА, Лила АМ и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
- Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, Nasonov EL, Sajganov SA, Lila AM et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(1):3737. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
- Ким ТВ, Удодов ВД, Погоченкова Да, Фёдорова ЕИ, Дегтярев ИЮ, Балабенко АО и др. Двухэнергетическая компьютерная томография в диагностике подагры. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2025;18(1):54–60. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-1-6>.
- Kim TV, Udodov VD, Pogochenkova DA, Fedorova EI, Degtyarev IYu, Balabenko AO et al. Dual-energy computed tomography in diagnosis of gout. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2025;18(1):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-1-6>.
- Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):816–821. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011529/>.
- Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules*. 2021;11(2):280. <https://doi.org/10.3390/biom11020280>.
- Шальнова СА, Имаева АЭ, Кутценко ВА, Баланова ЮА, Капустина АВ, Шепель РН, Драпкина ОМ. Гиперурикемия и артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9S):93–102. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>.
- Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Balanova YuA, Kapustina AV, Shepel RN, Drapkina OM. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(9S):3783. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>.
- Kumar A U A, Browne LD, Li X, Adeeb F, Perez-Ruiz F, Fraser AD, Stack AG. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0198197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197>.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>.
- Pathmanathan K, Robinson PC, Hill CL, Keen HI. The prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia: An updated systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.12.001>.
- Zhang M, Zhu X, Wu J, Huang Z, Zhao Z, Zhang X et al. Prevalence of Hyperuricemia Among Chinese Adults: Findings From Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015–16 and 2018–19. *Front Immunol*. 2022;12:791983. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791983>.
- Миронова ОЮ. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1426–1430. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201999>.
- Mironova Olu. Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease: A review. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2022;94(12):1426–1430. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201999>.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscolci C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>.
- Bobulescu IA, Park SK, Xu LHR, Blanco F, Poindexter J, Adams-Huet B. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):411–420. <https://doi.org/10.2215/CJN.10420818>.
- Polito L, Bortolotti M, Battelli MG, Bolognesi A. Chronic kidney disease: Which role for xanthine oxidoreductase activity and products? *Pharmacol Res*. 2022;184:106407. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106407>.
- Dissanayake LV, Spires DR, Palygin O, Staruschenko A. Effects of uric acid dysregulation on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(5):F1252–F1257. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00066.2020>.
- Mei Y, Dong B, Geng Z, Xu L. Excess Uric Acid Induces Gouty Nephropathy Through Crystal Formation: A Review of Recent Insights. *Front Endocrinol*. 2022;13:911968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.911968>.

20. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885>.
21. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242. <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>.
22. Sánchez-Lozada LG, Lanasa MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3-4):e71–e78. <https://doi.org/10.1159/000345509>.
23. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204. <https://doi.org/10.1096/fj.13-247148>.
24. Timsans J, Palomäki A, Kauppi M. Gout and Hyperuricemia: A Narrative Review of Their Comorbidities and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2024;13(24):7616. <https://doi.org/10.3390/jcm13247616>.
25. Щербак АВ, Козловская ЛВ, Бобкова ИН, Балкаров ИМ, Лебедева МВ, Стакова ТЮ. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):100–103. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevтический-архив/2013/6/030040-36602013616>. Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Balkarov IM, Lebedeva MV, Stakova Tlu. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Terapevтический Архив*. 2013;85(6):100–103. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevтический-архив/2013/6/030040-36602013616>.
26. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):90. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0610-9>.
27. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanasa MA, Piani F, Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2023;8(2):229–239. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>.
28. Yin H, Liu N, Chen J. The Role of the Intestine in the Development of Hyperuricemia. *Front Immunol*. 2022;13:845684. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845684>.
29. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(6):551–561. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009>.
30. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2221–2228. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft029>.
31. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e100801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100801>.
32. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998>.
33. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2889–2897. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0>.
34. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang DH, Lanasa MA, Ejaz AA et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(12):767–775. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0174-z>.
35. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050046>.
36. Timsans J, Kerola AM, Rantalaiho VM, Hakkarainen KN, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. "Metabolic" Type of Hyperuricemia Increases Mortality Mainly by Leading to Premature Death From Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc*. 2024;99(11):1835–1837. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.07.011>.
37. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, Grassi G, Angeli F, Barbagallo CM et al. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens*. 2023;41(1):180–186. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003319>.
38. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Петрова МС, Башкинов РА. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2020;(19):78–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-78-88>. Mazurov VI, Belyaeva IB, Petrova MS, Bashkinov RA. Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(19):78–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-78-88>.
39. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
40. Brown J, Mallory GK. Renal changes in gout. *N Engl J Med*. 1950;243(9):325–329. <https://doi.org/10.1056/NEJM195008312430901>.
41. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtner G, Bellmann-Weiler R et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1019–1028. <https://doi.org/10.1001/jamocardio.2019.3201>.
42. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1546–1556. <https://doi.org/10.2215/CJN.13121215>.
43. Toprover M, Shah B, Oh C, Igel TF, Romero AG, Pike VC et al. Initiating guideline-concordant gout treatment improves arterial endothelial function and reduces intercritical inflammation: a prospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02260-6>.
44. Hammer HB, Rollefstad S, Semb AG, Jensen G, Karoliussen LF, Terslev L et al. Urate crystal deposition is associated with inflammatory markers and carotid artery pathology in patients with intercritical gout: results from the NOR-Gout study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002348. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002348>.
45. Borghi C, Domienik-Kartowicz J, Tykarski A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Narkiewicz K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2023 update. *Cardiol J*. 2024;31(1):1–14. <https://doi.org/10.5603/cj.98254>.
46. Шабалин ВВ, Гринштейн ЮИ, Руб РР, Самсонов НС. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):103–109. <https://doi.org/10.17116/profmed202326071103>. Shabalin VV, Grinstein YuL, Ruf RR, Samsonov NS. Asymptomatic hyperuricemia: obvious, controversial, hypothetical. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326071103>.
47. Abdel KA, Kalluvya SE, Sadiq AM, Ashir A, Masikini PI. Prevalence of Hyperuricemia and Associated Factors Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Northwestern Tanzania: A Cross-Sectional Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2024;17:1–10. <https://doi.org/10.1177/11795514241274694>.
48. Батюшин ММ. Распространённость бессимптомной гиперурикемии у больных с хронической болезнью почек и её влияние на течение и прогноз (опыт одного центра). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):74–82. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-1-74-82>. Batyushin MM. The prevalence of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and its effect on the course and prognosis (experience of one center). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-1-74-82>.
49. Sellmayer M, Hernandez Petzsche MR, Ma Q, Krüger N, Liapis H, Brink A et al. Only Hyperuricemia with Crystalluria, but not Asymptomatic Hyperuricemia, Drives Progression of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(12):2773–2792. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040523>.
50. Lanasa MA, Sánchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–40744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M12.399899>.
51. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):983–992. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/10448>.
52. Cutolo M, Cimmino MA, Perez-Ruiz F. Potency on lowering serum uric acid in gout patients: a pooled analysis of registrative studies comparing febuxostat vs. allopurinol. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(18):4186–4195. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/13437>.
53. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778–1786. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz119>.
54. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. *Современная ревматология*. 2025;19(2):92–97. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-2-92-97>. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2025;19(2):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-2-92-97>.
55. Jeong HJ, Park WY, Kim SH, Dalbeth N, Son CN. Urate-lowering efficacy and renal safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;56:152073. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152073>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина**

Концепция и дизайн исследования – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**

Написание текста – **Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина, Н.В. Долгов**

Сбор и обработка материала – **Н.В. Долгов, И.Г. Красивина**

Обзор литературы – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова**

Анализ материала – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов**

Статистическая обработка – **И.Г. Красивина**

Редактирование – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина**

Contribution of authors:

Concept of the article – Lidiya N. Dolgova, Irina G. Krasivina

Study concept and design – Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova

Text development – Lidiya N. Dolgova, Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov

Collection and processing of material – Nikolay V. Dolgov, Irina G. Krasivina

Literature review – Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Lidiya N. Dolgova

Material analysis – Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov

Statistical processing – Irina G. Krasivina

Editing – Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova

Approval of the final version of the article – Lidiya N. Dolgova, Irina G. Krasivina

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:

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru

Долгов Николай Владимирович, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Clinical Hospital “RZD-Medicine” in the City of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru

Nikolay V. Dolgov, Therapist, Clinical Hospital “RZD-Medicine” in the City of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; dolgov64942@yandex.ru

Риск остеопоротических переломов у жителей Центрального федерального округа: результаты эпидемиологического исследования

О.А. Никитинская, <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>, nikitinskaya@yandex.ru

Н.В. Торопцова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>, torop@irramn.ru

Е.Л. Насонов, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>, nasonov@irramn.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Введение. Для успешного планирования и реализации мер по профилактике и лечению остеопороза (ОП) необходимы данные о распространенности факторов риска (ФР) заболевания и частоты встречаемости высокого риска остеопоротических переломов (ОП-переломов) в той или иной популяции.

Цель. Установить частоту высокого риска ОП-переломов по калькулятору FRAX® на основании оценки распространенности клинических ФР ОП среди городского населения Центрального федерального округа Российской Федерации.

Материалы и методы. Включены 7 320 жителей (5 613 женщин и 1 707 мужчин) в возрасте 50 лет и старше из 9 городов с численностью населения более 100 тыс. человек. Проведено анкетирование по основным ФР ОП, оценено потребление кальция с продуктами питания и физическая активность в течение предшествующего опросу месяца.

Результаты. Наиболее частыми клиническими ФР ОП являлись наличие малотравматичного перелома в возрасте после 40 лет (29,3%), причины вторичного ОП (23,2%), табакокурение (10,8%). Три и более ФР имели 39,9% обследованных лиц, среди которых 41,4% женщин и 35,1% мужчин ($p < 0,05$). Потребление кальция с продуктами питания ≥ 1000 мг/сут выявлено только у 9% женщин и 5% мужчин. Низкая физическая активность была зафиксирована у 24,9% обследованных лиц, при этом значимо меньше среди мужчин (20,4%), чем у женщин (26,3%), $p < 0,05$. Высокий 10-летний риск основных ОП-переломов имели 32% женщин и 3,6% мужчин ($p < 0,05$).

Выводы. Наиболее распространенными ФР ОП у лиц в возрасте ≥ 50 лет были недостаточное потребление пищевого кальция, низкая физическая активность, предшествующие малотравматичные переломы в возрасте после 40 лет и причины вторичного ОП. Около 32% женщин и 3,6% мужчин этого региона имели риск переломов по калькулятору FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и уже нуждались в назначении антиостеопоротической терапии.

Ключевые слова: остеопороз, факторы риска переломов, FRAX®, потребление кальция с пищей, физическая активность

Для цитирования: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Риск остеопоротических переломов у жителей Центрального федерального округа: результаты эпидемиологического исследования. *Медицинский совет*. 2025;19(12):163–171.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-272>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk of osteoporotic fractures for Central Federal District residents: Results from the epidemiologic study

Oksana A. Nikitinskaya, <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>, nikitinskaya@yandex.ru

Natalia V. Toroptsova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>, torop@irramn.ru

Evgeny L. Nasonov, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>, nasonov@irramn.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. For successful planning and implementation of measures for the prevention and treatment of osteoporosis (OP), data on the prevalence of clinical risk factors (FR) of the disease and the frequency of high risk of osteoporotic fractures (OP-fractures) in a particular population are needed.

Aim. To establish the prevalence of high risk of OP-fractures using the FRAX® instrument based on an assessment of the incidence of clinical RF for OP among the urban population of the Central Federal Region of the Russian Federation.

Materials and methods. The study included 7,320 residents (5,613 women and 1,707 men) aged 50 years and older from 9 cities with a population of more than 100,000 people. A questionnaire was conducted on the main RF of OP, daily calcium intake and physical activity during the month preceding the survey were assessed.

Results. The most common clinical RF of OP were the presence of a low-energy fracture after the age of 40 (29.3%), the causes of secondary OP (23.2%), and smoking (10.8%). 39.9% of the surveyed individuals had three or more RF, including 41.4% of wom-

en and 35.1% of men ($p < 0.05$). The daily calcium intake ≥ 1000 mg was detected only in 9% of women and 5% of men. Low physical activity was recorded in 24.9% of the surveyed individuals, while significantly less among men (20.4%) than among women (26.3%), $p < 0.05$. 32% of women and 3.6% of men had a high 10-year probability of major OP fractures ($p < 0.05$).

Conclusions. The most common RF of OP were insufficient intake of dietary calcium, low physical activity, previous low-energy fracture after the age of 40, smoking and the causes of secondary OP in residents aged ≥ 50 years. About 1/3 of women and 3.6% of men in this region had a risk of major OP-fractures according to the FRAX® above the threshold of therapeutic intervention and they need to be prescribed a course of anti-osteoporotic therapy.

Keywords: osteoporosis, fracture risk factors, FRAX®, dietary calcium intake, physical activity

For citation: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Risk of osteoporotic fractures for Central Federal District residents: Results from the epidemiologic study. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):163–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-272>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является широко распространенным заболеванием среди лиц в возрасте 50 лет и старше, которое проявляется снижением минеральной плотности кости (МПК) и переломами позвонков и периферических костей, происходящими при низком уровне травмы или спонтанно. По данным эпидемиологических исследований, в нашей стране ОП страдают 30–33% женщин и 22–24% мужчин, при этом ежегодно случается около 600 тыс. переломов, ассоциированных с этим заболеванием [1]. Его возникновение связано с целым рядом причин, и большинство из них уже установлены. К факторам с доказанным влиянием на риск ОП и остеопоротических переломов (ОП-переломы) относят пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ < 20 кг/м²), ранее перенесенные переломы при низкоэнергетической травме в возрасте после 40 лет, анамнез, отягощенный переломами бедра у родителей, курение табака, злоупотребление алкоголем, прием глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес., наличие таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез у взрослого человека, длительно нелеченный гипертрофоз, гипогонадизм или менопауза в возрасте до 45 лет, хроническое недоедание, мальабсорбция и хронические заболевания печени. Результаты многочисленных исследований позволили установить вклад отдельных клинических факторов и низкой МПК бедренной кости в риск переломов, что легло в основу алгоритма FRAX[®]¹, созданного в первом десятилетии этого века и позволяющего рассчитать 10-летний абсолютный риск основных ОП-переломов (бедро, позвонки, плечо и предплечье) [2]. Но список факторов риска (ФР) ОП и переломов пополняется. Именно поэтому в настоящее время проходит апробацию новая программа FRAXplus[®]², полученная с помощью первоначальной версии FRAX®, которая позволяет корректировать вероятность перелома шейки бедра и основных ОП-переломов, вносить данные о давности малопротравматичного перелома, дозе пероральных ГК, расчете трабекулярного костного индекса, количестве падений

в течение года до анкетирования, длительности сахарного диабета 2-го типа, МПК поясничного отдела позвоночника и длине оси бедра [3].

Выявление ФР и проведение мероприятий по устранению или уменьшению их влияния на развитие и прогрессирование заболевания является основной задачей профилактических программ в здравоохранении. Для успешного планирования и реализации профилактических мер необходимы данные о распространенности ФР в той или иной популяции, т. к. их частота может меняться в зависимости от климатических, географических и национальных особенностей, поэтому изучение ФР переломов в каждом конкретном регионе нашей страны остается актуальной задачей.

В связи с этим **целью** нашего исследования было установить частоту высокого риска ОП-переломов на основании оценки распространенности ФР ОП и переломов, входящих в алгоритм FRAX®, среди городского населения Центрального федерального округа (ЦФО) Российской Федерации (РФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 7 320 (5 613 женщин и 1 707 мужчин) жителей в возрасте 50 лет и старше из 9 городов ЦФО РФ с численностью населения более 100 тыс. человек (Владимир, Воронеж, Жуковский, Курск, Москва, Рязань Смоленск, Щелково, Тверь), которые были отобраны в лечебно-профилактических учреждениях в случайные пропорционально стратифицированные по полу и возрасту выборки населения при проведении социальной программы «Остеоскрининг Россия» [4]. Наибольшее количество обследованных было в Москве: 2 120 женщин и 747 мужчин.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках фундаментальной научной темы «Пути совершенствования помощи больным остеопорозом с целью ранней диагностики заболевания и профилактики его осложнений» №01201180906. Все лица до включения в программу подписали информированное согласие на участие в ней, после чего ответили на вопросы о наличии основных

¹ <https://frax.shef.ac.uk/frax/>.

² <https://www.fraxplus.org/>.

факторов риска (ФР) остеопороза (ОП) и ОП-переломов, а также заполнили опросники по частоте и количеству потребляемых молочных продуктов в течение последней недели и физической активности в предшествующий опросу месяц. На основании данных полученных анкет для каждого респондента были проведены расчеты 10-летнего абсолютного риска основных ОП-переломов по алгоритму FRAX®, оценка потребления кальция с пищей и уровень физической нагрузки.

Количественные признаки в зависимости от распределения представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm CO$) при нормальном распределении или как медиана и межквартильный интервал ($Me (Q25, Q75)$) в случаях отсутствия нормального распределения. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных частот. Для статистического анализа использовались параметрические (двусторонний тест Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна – Уитни, точный критерий Фишера) методы сравнения из пакета прикладных программ Statistica 12.0 StatSoft для Windows. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

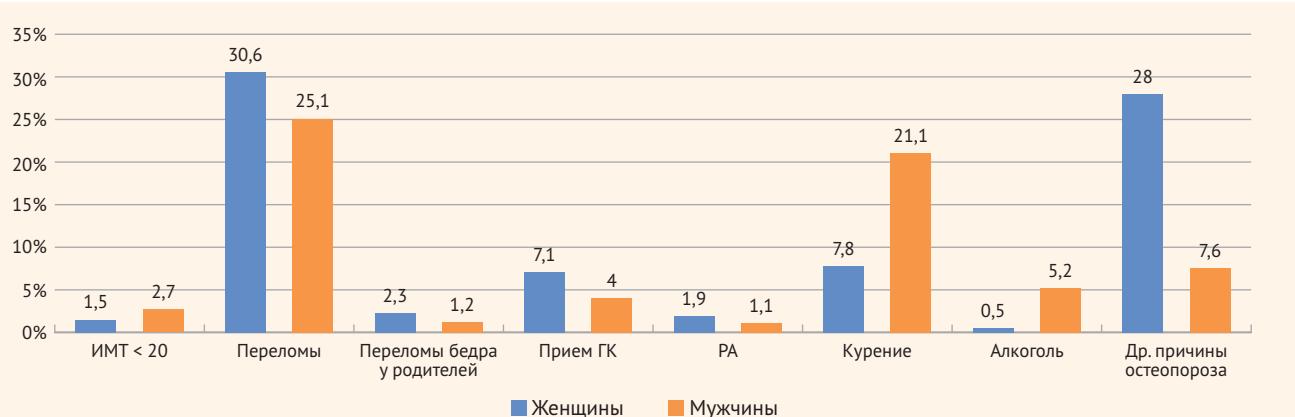
РЕЗУЛЬТАТЫ

У жителей ЦФО в возрасте 50 лет и старше (средний возраст $61,7 \pm 8,6$ года) среди наиболее частых ФР ОП и переломов было наличие малотравматичных переломов в анамнезе после 40 лет, которые указали 29,3% опрошенных лиц, при этом у женщин они происходили значимо чаще по сравнению с мужчинами (30,6% и 25,1% соответственно, $p < 0,00001$) (рис. 1).

Следующими по частоте ФР были причины вторичного ОП, которые указывались 23,2% анкетированных людей, при этом о них чаще сообщали женщины, чем мужчины (28,0% и 7,6% соответственно, $p < 0,00001$). Среди этих причин у женщин лидировали сахарный диабет и ранняя менопауза, а у мужчин – хронические заболевания печени.

Рисунок 1. Частота факторов риска остеопороза и переломов среди женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше, проживающих в Центральном федеральном округе

Figure 1. Frequency of risk factors for osteoporosis and fractures among women and men 50 and older living in the Central Federal District



Курение табака (10,8%) было на третьем месте по частоте среди ФР ОП и переломов, но, в отличие от двух предыдущих признаков, мужчин, указавших на курение на момент анкетирования, было значимо больше (21,1%), чем женщин (7,8%) ($p < 0,00001$).

Другие ФР ОП, входящие в калькулятор FRAX®, определялись реже, при этом среди мужчин значимо чаще, чем у женщин, выявлялись такие, как ИМТ менее $20 \text{ кг}/\text{м}^2$ (2,7% vs 1,5% соответственно) и злоупотребление алкоголем (5,2% vs 0,5% соответственно), а у женщин по сравнению с мужчинами – переломы бедра у родителей (2,3% vs 1,2% соответственно), ревматоидный артрит (РА) (1,9% vs 1,1% соответственно) и прием глюокортикоидов (ГК) (7,1% vs 4,0% соответственно), $p < 0,001$ для всех сравнений (рис. 1).

Три и более ФР имели 2 922 (39,9%) человека, среди которых 2 322 (41,4%) женщины и 600 (35,1%) мужчин, $p < 0,05$.

Потребление кальция с пищей было недостаточным как у женщин, так и мужчин, и составило, соответственно, в среднем 669,0 (546; 812) мг и 553,6 (452,5; 728,6) мг в день. Было подсчитано, что в ЦФО с продуктами питания 1000 мг и более кальция получали только 9% женщин и 5% мужчин, все остальные жители были в дефиците по этому признаку.

Низкая физическая активность была у 1 824 (24,9%) человек, т. е. у каждого четвертого жителя региона в возрасте 50 лет и старше. Однако физически малоактивных лиц было значимо меньше среди мужчин ($n = 349$ (20,4%)) по сравнению с женщинами, у которых она выявлена в 26,3% случаев ($n = 1475$), $p < 0,05$.

Сравнительная оценка встречаемости ФР ОП и переломов среди жителей г. Москвы с представителями других городов региона выявила определенные различия как в частоте ФР, так и величине потребления пищевого кальция и физической активности (табл.).

Оказалось, что у женщин, проживавших в г. Москве, переломы в анамнезе фиксировались реже, чем у участниц исследования из других городов, однако различия не

● **Таблица.** Частота факторов риска остеопороза и переломов у жителей 8 городов Центрального федерального округа и г. Москвы в возрасте 50 лет и старше

● **Table.** Frequency of risk factors for osteoporosis and fractures in residents 50 and older living in 8 cities of the Central Federal District and Moscow

Фактор риска	Женщины		p	Мужчины		p
	ЦФО (n = 3493)	г. Москва (n = 2120)		ЦФО (n = 960)	г. Москва (n = 747)	
Ср. возраст (лет), M ± CO	61,2 ± 8,1	61,6 ± 10,1	0,103	62,1 ± 9,8	61,7 ± 10,3	0,413
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	28,4 (25,1; 31,4)	28,9 (24,9; 32,0)	0,34	26,7 (21,6; 30,8)	28,5 (22,7; 32,6)	0,018
ИМТ < 20 (кг/м ²), n (%)	52 (1,5)	32 (1,5)	0,99	28 (2,9)	19 (2,5)	0,64
Переломы, n (%)	1100 (31,5)	619 (29,2)	0,071	250 (26,0)	179 (24,0)	0,32
Переломы бедра у родителей, n (%)	87 (2,5)	44 (2,1)	0,32	14 (1,5)	7 (1,0)	0,33
Прием ГК, n (%)	257 (7,5)	140 (6,6)	0,31	28 (2,9)	40 (5,4)	0,011
PA, n (%)	58 (1,7)	46 (2,2)	0,17	10 (1,0)	8 (1,1)	0,99
Курение, n (%)	190 (5,6)	242 (11,4)	<0,0001	182 (18,9)	179 (23,9)	0,012
Злоупотребление алкоголем, n (%)	12 (0,3)	17 (0,8)	0,17	53 (5,5)	36 (4,8)	0,52
Низкая физическая активность, n (%)	807 (23,1)	668 (31,5)	<0,001	192 (20,0)	157 (21,0)	0,8
Причины вторичного остеопороза, n (%)	832 (23,8)	740 (34,9)	<0,0001	60 (6,3)	69 (9,2)	0,02
Потребление кальция с пищей (мг/сут), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	681 (555; 840)	649 (531; 775)	<0,0001	596 (483,2; 762,9)	534 (418,6; 702,1)	0,003
Показатель FRAX® для основных переломов (%), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	13 (8,6; 19,0)	13 (8,0; 18,6)	0,06	5,3 (4,4; 8,7)	4,9 (4,2; 7,8)	0,77

достигли статистической значимости ($p = 0,071$), в то время как такие ФР, как курение и причины вторичного ОП, регистрировались у них чаще ($p < 0,0001$). Существенных различий по частоте других ФР установлено не было, а три и более ФР выявлялись практически в одинаковом проценте случаев как у московских женщин ($n = 890$ (42%)), так и у представительниц других городов региона ($n = 1432$ (41%)).

Потребление кальция с пищей среди женщин, анкетированных в г. Москве, было значимо меньше по сравнению с жительницами других городов центральной части России и составило в среднем 649 мг и 681 мг в день соответственно, хотя частота недостаточного потребления кальция значимо не различалась у представительниц различных городов региона. Оценка физической активности показала, что более часто ее недостаточность отмечалась среди женщин, проживавших в г. Москве, чем среди таковых из других городов региона (31,5% vs 23,1%, $p < 0,01$).

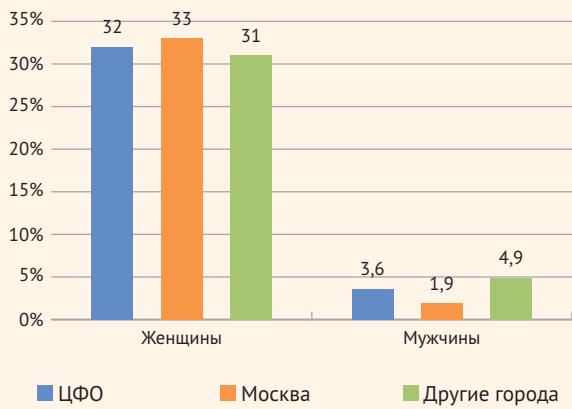
У мужчин из г. Москвы по сравнению с жителями мужского пола других городов ЦФО, наряду с такими же ФР, как и у женщин, а именно, курение ($p = 0,012$) и причины вторичного ОП ($p = 0,02$), значимо чаще выявлялось лечение ГК ($p = 0,011$). Также оказалось, что в г. Москве мужчины потребляли с пищей кальция меньше по сравнению с другими представителями региона, а именно 534 мг и 596 мг соответственно ($p = 0,003$), в то же время по физической активности различий между сравниваемыми группами получено не было. Число лиц, имевших 3 и более ФР среди жителей г. Москвы, было больше (39%), чем среди мужчин из других городов (32%), $p < 0,01$.

Как и следовало ожидать, значение 10-летнего абсолютного риска ОП-переломов было выше у женщин (13,0 (8,4; 19,0) %), чем у мужчин (5,0 (4,3; 8,2) %), а высокий риск перелома по калькулятору FRAX® имели 32,0% женщин и 3,6% мужчин (рис. 2). У женщин с увеличением возраста прослеживался рост количества лиц, имевших показатели FRAX® выше порога терапевтического вмешательства, а у мужчин такой закономерности не было, т. к. процент лиц с высоким риском переломов не различался во всех возрастных группах. Несмотря на то что у женщин в г. Москве чаще выявлялись отдельные ФР ОП и переломов, это не повлияло на величину риска 10-летней вероятности переломов, и средние значения по FRAX® в г. Москве и других городах не различались ($p = 0,06$). У мужчин также не было установлено различий в показателе вероятности перелома по FRAX® между сравниваемыми группами ($p = 0,77$). Но если среди женщин лица с высоким риском переломов выявлялись с одинаковой частотой в г. Москве и других городах региона, то среди мужчин значения FRAX® выше порога терапевтического вмешательства определялись значимо реже среди людей, проживавших в г. Москве, по сравнению с жителями остальных 8 городов ЦФО (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, наиболее частыми ФР переломов в ЦФО среди лиц в возрасте 50 лет и старше были низкоэнергетические переломы в анамнезе, вторичные причины ОП и курение, что

● **Рисунок 2.** Частота высокого риска переломов по FRAX® среди жителей Центрального федерального округа в возрасте 50 лет и старше
 ● **Figure 2.** Frequency of high FRAX® fracture risk among residents 50 and older living in the Central Federal District



согласуется с данными другого большого популяционного исследования, проведенного в нашей стране, «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [5]. В городах центрального региона доля лиц с предшествующими переломами в анамнезе составила 29,3% (30,6% у женщин и 25,1% у мужчин, $p < 0,05$), она была выше, чем в исследовании ЭССЕ-РФ, по данным которого они встречались у 15,6% населения, при этом у мужчин чаще, чем у женщин (в 17,1 и 15,1% случаев соответственно; $p < 0,05$) [5]. Полученные различия в частоте низкоэнергетических переломов, вероятно, обусловлены разницей в возрастном составе обследованных выборок, т. к. известно, что накопление переломов происходит с увеличением возраста. Если в нашем исследовании средний возраст анкетированных лиц составил $61,7 \pm 8,6$ года, то в ЭССЕ-РФ он был $53,29 \pm 0,02$ года, но, несмотря на это, оказалось, что, например, частота предшествующих переломов у мужчин, по данным ЭССЕ-РФ, в г. Вологде (25,2%) совпала с результатами, полученными нами среди мужчин в целом по ЦФО (25,1%). Оценивая опубликованные данные по изучению частоты переломов, представленные в обзоре по эпидемиологии и социальным аспектам ОП в РФ [1], можно констатировать, что частота малотравматичных переломов зависит не только от возраста, но и сильно варьирует в зависимости от климато-географических условий: в регионах с менее продолжительным периодом дней без осадков в виде дождя и снега переломов случается меньше, чем там, где погодные условия способствуют увеличению числа падений, которые увеличивают вероятность возникновения травм в виде переломов. По данным одномоментного наблюдательного исследования, проведенного в 8 европейских странах среди женщин в возрасте 70 лет и старше, наиболее частыми по выявлению ФР были предшествующие переломы в анамнезе, частота которых варьировала от 39,4% во Франции до 80,9% – в Словакии [6].

Причины вторичного ОП по частоте выявления были на втором месте после такого фактора, как

предшествующие переломы в анамнезе, и определялись у 23,2% анкетированных лиц, что в целом совпадает с данными исследования ЭССЕ-РФ, в котором они встречались у 19,3% обследованного населения, а среди людей в возрасте 65–69 лет фиксировались в 26,8% случаев [7]. В то же время частота причин вторичного ОП в городах исследуемого нами региона, и особенно в г. Москве, была больше, чем по данным ЭССЕ-РФ в г. Иваново, который по территориальному принципу также входит в ЦФО. Если среди женщин г. Иваново этот ФР выявлялся в 15% случаев, то в нашем исследовании по всему региону – в 28%, а в г. Москве – у 35% анкетированных, что может быть связано в первую очередь с большими диагностическими возможностями в столице. Особенно эти различия проявились среди обследованных мужчин. Так, в первом исследовании вторичный остеопороз встречался у 1,5% лиц по сравнению с 7,6% и 9,2% жителей других городов ЦФО и г. Москвы соответственно. В обеих проведенных работах выявлено, что причины вторичного ОП встречались чаще среди женского, чем у мужского населения.

По данным различных источников, среди россиян курят табак от 25,7% до 39,1% населения, и это преимущественно лица мужского пола^{3,4}. В нашем исследовании курение также было одним из частых факторов, на который указывали респонденты, однако распространенность его была значительно меньше и составила 10,8% со значительным перевесом у мужчин (21,1%) по сравнению с женщинами (7,8%), и это было меньше, чем по данным, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ (17,2%) [5]. Такие различия в распространенности этого ФР отчасти можно объяснить разницей в возрасте анкетируемых выборок, потому что показано, что курение наиболее распространено среди молодого взрослого населения, а с увеличением возраста количество курящих лиц уменьшается^{5,6} [5]. Кроме того, возможно, на величине полученных показателей отразилось влияние ограничений, связанных с принятием закона на запрет курения в общественных местах. Однако объяснить, почему в Москве значительно больше мужчин (23,9%) и женщин (11,0%), по сравнению с жителями других городов ЦФО (18,9% и 5,6%, соответственно), курят, не представляется возможным. Если по данным, которые были показаны в исследовании ЭССЕ-РФ, в зависимости от региона проживания курение выявлялось у 24–45,9% мужчин, и это было больше, чем, по нашим данным, среди мужского населения г. Москвы, то жительницы столицы курили чаще, чем женщины в среднем по стране по результатам ЭССЕ-РФ (9,0%) [7]. В 8 европейских странах среди женщин в возрасте 70 лет и старше частота курения варьировала от 4,7% до 6,9% [6] и было несколько меньше, чем среди жительниц ЦФО РФ, которые были в среднем моложе европеек на 10 лет.

³ Распространенность курения табака в возрасте 15 лет и более. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/Indicator/62619>.

⁴ WHO Global Adult Tobacco Survey (GATS). Available at: <http://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/en/>.

⁵ Распространенность курения табака в возрасте 15 лет и более. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/Indicator/62619>.

⁶ WHO Global Adult Tobacco Survey (GATS). Available at: <http://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/en/>.

Многие ФР не так часто встречаются в российской популяции. Например, низкий ИМТ отмечен у 2,7% мужчин и 1,5% женщин, что согласуется с результатами ЭССЕ-РФ, где он выявлялся в среднем у 1,8% респондентов, но, в отличие от наших данных, чаще регистрировался у женщин. То же самое можно сказать и об отягощенном семейном анамнезе по переломам бедра. Переломы бедра у родителей в нашей работе были указаны в среднем у 2% населения, и это было меньше, чем в исследовании ЭССЕ-РФ, где 5,6% участников отметили этот ФР [7].

На наличие диагноза «РА» в ответах анкеты нашего исследования указали 1,9% женщин и 1,1% мужчин, проживающих в ЦФО, что соответствует данным по распространенности РА среди взрослого населения в нашей стране и мире, которая составляет от 0,5 до 2% [8]. Известно, что у пациентов с РА риск переломов вследствие ОП выше, чем у пациентов без ревматических заболеваний (РЗ). Например, когортное исследование, проведенное в Австралии, продемонстрировало, что средний показатель заболеваемости для первого ОП-перелома у пациентов с РА составил 18,3 на 1000 человеко-лет, что на 32% было больше, чем у пациентов без РЗ [9]. Это говорит о необходимости особого внимания к пациентам с РА и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Опрошенные нами лица достаточно часто отмечали прием ГК в течение 3 мес. и более на момент опроса или в любой период жизни. Среди женщин такие препараты получали 7,1%, а среди мужчин – 4% анкетированных, что было чаще, чем в другом российском исследовании, где только 4% респондентов (4,6% женщин и 2,8% мужчин; $p < 0,0001$) указали, что принимали ГК [5], и значимо больше по сравнению с данными других стран, где использование ГК среди населения 50 лет и старше не превышает 3,0% [10, 11]. Известно, что прием ГК вызывает потерю костной массы путем временной активации остеокластов на ранних этапах лечения и подавляет формирование костной ткани на средних и поздних этапах лечения. Сообщается, что у пациентов с РА, которые получали ГК, риск переломов выше, чем у тех, кто ими не лечился, при этом они увеличивали риск ОП-переломов любой локализации, при этом эффект был более выражен у женщин, чем у мужчин, а пожилой возраст и наличие уже существующих переломов также увеличивали риск перелома при приеме ГК [12–14].

Качественно оценить частоту избыточного потребления алкоголя по критериям, предложенным в калькуляторе FRAX®, не просто, т. к. многие люди скрывают «вредные привычки» и не всегда корректно отвечают про них на вопросы. По результатам анкетирования в ЦФО среди лиц старше 50 лет злоупотребление алкоголем отметили 5,2% мужчин и 0,5% женщин, что согласуется с другими данными, когда этот ФР выявлялся у 2,8% населения, в т. ч. среди мужчин в том же проценте случаев (5,2%), что и в нашем исследовании, но в 3 раза чаще среди женщин (1,6%) [7].

Наряду с ФР, входящих в алгоритм FRAX®, мы дополнительно оценили физическую активность населения

и количество потребления кальция с пищей. Как оказалось, низкую физическую активность имел каждый четвертый житель ЦФО в возрасте 50 лет и старше, при этом среди женщин малоактивных субъектов больше (26,3%), чем среди мужчин (20,3%). Мужчины в ЦФО в среднем потребляли кальция с пищей меньше, чем женщины, хотя и в том и в другом случае потребление пищевого кальция было недостаточным. Только 5% мужчин и 9% женщин получали с продуктами питания 1000 мг кальция и больше, что для лиц в возрасте 50 лет и старше является нормой. Значимо меньше, чем по региону в целом, кальций с пищей потребляли как мужчины, так и женщины, проживавшие в г. Москве. Недостаточное потребление кальция отмечается не только в нашей стране, но и во многих европейских странах. Например, среднее потребление кальция женщинами старше 50 лет в пяти европейских странах (Болгария, Италия, Испания, Франция, Португалия) варьирует от чуть более 600 мг/сут в Болгарии до 900 мг/сут – в Португалии [15]. Основным источником пищевого кальция являются молочные продукты, однако часто пожилые люди опасаются, что высокое содержание жира/холестерина в продуктах, богатых кальцием, может привести к увеличению веса и сердечно-сосудистым заболеваниям, поэтому сознательно ограничивают их потребление. Таким образом, очень важно проводить разъяснительные беседы с пациентами с целью изменения их пищевого поведения и увеличения потребления молочных продуктов [16].

Анализ 10-летнего абсолютного риска основных ОП-переломов показал, что средние значения, полученные по калькулятору FRAX®, не различались между жителями г. Москвы и представителями других городов ЦФО, несмотря на то что среди москвичей значимо чаще выявлялись такие ФР, как причины вторичного ОП и курение, а среди мужчин еще и прием ГК. Среди женщин процент лиц с высоким риском основных остеопоротических переломов практически не различался между проживающими в г. Москве (33%) и в других городах ЦФО (31%), а у мужчин оказалось, что риск переломов выше порога терапевтического вмешательства имели большее количество жителей из включенных в наше исследование городов ЦФО (4,9%) по сравнению с лицами из г. Москвы (1,9%), что требует дальнейшего уточнения, т. к. москвичи имели значимо чаще три и более ФР. Однако следует обратить внимание на то, что при подсчете риска перелома по калькулятору FRAX® большое значение имеет показатель ИМТ. Возможно, высокий риск перелома встречался реже среди обследованных мужчин в г. Москве в связи с тем, что москвичи были значимо толще по сравнению с жителями остальных городов ЦФО (ИМТ 28,5 кг/м² и 26,7 кг/м² соответственно, $p = 0,018$).

Наличие высокого риска основных ОП-переломов, выявленного по калькулятору FRAX®, требует назначения антиosteопоротического лечения. В настоящее время в нашей стране имеется достаточно широкий выбор препаратов, включая антирезорбенты (бисфосфонаты, деносумаб), а также лекарственное средство (ЛС) анаболического действия на костную ткань (терипартид).

К препаратам первой линии терапии ОП относятся бисфосфонаты, которые представлены алендроновой, ибандроновой и золедроновой кислотами, показаниями к назначению которых являются: 1) постменопаузальный ОП, 2) ОП у мужчин (кроме ибандроната), 3) профилактика и лечение ОП, вызванного приемом ГК (кроме ибандроната), 4) профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости (только золедроновая кислота), 5) профилактика постменопаузального ОП (только золедроновая кислота). Для профилактики ОП у женщин с остеопенией используются разные схемы введения золедроновой кислоты в зависимости от возраста пациентки: у женщин до 65 лет препарат вводится 1 раз в 24 мес., а в 65 лет и старше – 1 раз в 18 мес. [17].

Отличительной чертой современного фармацевтического рынка во всех странах является достаточно широкое использование дженерических (воспроизведенных) ЛС, представляющих собой препараты, содержащие такую же фармацевтическую субстанцию в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившие в обращение после окончания действия патента на оригинал.

В России отмечается рост доли российских препаратов, по итогам 2022 г. они занимают 61,8% фармацевтического рынка страны в натуральном выражении. Согласно данным государственного реестра ЛС для медицинского применения, на территории Российской Федерации существует технологическая возможность осуществлять стадии производства по 667 международным непатентованным наименованиям (82%)⁷.

Среди зарегистрированных отечественных воспроизведенных ЛС для лечения ОП в арсенале врачей имеется препарат золедроновой кислоты Остеостатикс (Рег. №ЛП-005585, ООО «Фарм-Синтез»), который по составу идентичен оригинальному препарату Акласта® и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций. Данный препарат в рамках импортозамещения с 2020 г. стал повсеместно внедряться в клиническую практику. Проведенные два независимых наблюдательных исследования продемонстрировали эффективность и безопасность Остеостатикса, сопоставимые с оригинальным препаратом [18–20].

Еще один дженерический бисфосфонат ибандронат – Резовива (ООО «Фарм-Синтез») выпускается в двух

⁷ Стратегия развития фармацевтической промышленности до 2030 г. Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHzWTEAAQ3p.pdf>.

формах: таблетки 150 мг для приема внутрь 1 раз в месяц (Рег. №ЛП-002388) и раствор 3 мг в 3 мл воды для инъекций во флаконе для внутривенного введения 1 раз в 3 месяца (Рег. №ЛП-005852), дозировка которого признана терапевтически эквивалентной и полностью соответствующей дозировке оригинального препарата ибандроновой кислоты. Показанием для назначения данного ЛС является лечение постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов. Действие данного препарата было оценено в ходе одногодичного применения у женщин с постменопаузальным ОП: отмечался значимый прирост минеральной плотности кости как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра, уменьшение боли в спине, снижение маркера костной резорбции β-cross Laps при хорошей переносимости препарата [21].

В настоящее время зарегистрированы несколько отечественных воспроизведенных препаратов алендроновой кислоты, содержащих 70 мг действующего вещества для приема 1 раз в неделю, однако печатных работ в специализированных медицинских изданиях по результатам их применения в реальной клинической практике на момент написания статьи нами, к сожалению, не было найдено, чтобы представить их врачебному сообществу.

Пациентам с высоким риском ОП-переломов рекомендуется проводить лечение пероральными бисфосфонатами в течение 5 лет, а парентеральными – 3 года, при этом если больные имели в анамнезе переломы позвонков бедренной кости (шейки или межвертельный), ≥ 2 периферических костей или 10-летний риск переломов по калькулятору FRAX® выше 30%, то терапию следует продолжить до 10 и 6 лет соответственно [22].

ВЫВОДЫ

Таким образом, при проведении скрининга населения ЦФО среди наиболее распространенных ФР ОП и ОП-переломов у лиц в возрасте 50 лет и старше были недостаточное потребление пищевого кальция, низкая физическая активность, предшествующие малотравматичные переломы в возрасте после 40 лет, курение и причины вторичного ОП. 32% женщин и 3,6% мужчин этого региона имели риск переломов по калькулятору FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и нуждались в назначении патогенетической антиостеопоротической терапии.

Поступила / Received 05.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2025
Принята в печать / Accepted 01.07.2025



Список литературы / References

- Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ, Гладкова ЕН, Евстигнеева ЛП, Ершова ОБ и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385–397. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>.
- Tan THA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E, Schini M. Assessment of fracture risk with FRAX and FRAXplus. *Gac Med Mex*. 2024;160(4):363–373. <https://doi.org/10.24875/GMM.24000107>.

4. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*. 2012;239(6):90–93. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8412>.
Nikitinskaya OA, Toropcova NV. Social Program "Osteoscreening Russia" at Work. *Farmateka*. 2012;239(6):90–93. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8412>.
5. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Алексеева ЛИ и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):113–418. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996>.
Drapkina OM, Koncevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agal'cov MV, Alekseeva LI et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(3):113–418 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996>.
6. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E et al. Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women \geq 70 years of age in routine primary care across 8 countries in Europe. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):20. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01048-8>.
7. Скрипникова ИА, Гурьев АВ, Шальнова СА, Деев АД, Мягкова МА, Индукаева ЕВ и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):32–40. <https://doi.org/10.17116/profmed201619532-40>.
Skripnikova IA, Gur'ev AV, Shalnova SA, Deev AD, Myagkova MA, Indukaeva EV et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(5):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619532-40>.
8. Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология: клинические рекомендации*. 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с.
9. Taylor-Williams O, Keen H, Preen DB, Nossent J, Inderjeeth CA. First fracture in rheumatoid arthritis: Analysis by fracture site, gender, age, and comorbidities. *Osteoporos Int*. 2025;36(1):113–121. <https://doi.org/10.1007/s00198-024-07311-1>.
10. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthr Care Res*. 2013;65(2):294–298. <https://doi.org/10.1002/acr.2179624>.
11. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 2011;50(11):1982–1990. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017>.
12. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993–1000. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>.
13. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarete SM, Burden AM. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: A population-based case-control study. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):30. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0424-x>.
14. Soen S, Kaku M, Okubo N, Onishi Y, Saito K, Kobayashi M. Fracture risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan. *J Bone Miner Metab*. 2022;40(4):636–647. <https://doi.org/10.1007/s00774-022-01325-7>.
15. Rizzoli R, Abraham C, Brandi ML. Nutrition and bone health: turning knowledge and beliefs into healthy behaviour. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):131–141. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.847410>.
16. Estok PJ, Sedlak CA, Doheny MO, Hall R. Structural model for osteoporosis preventing behavior in postmenopausal women. *Nurs Res*. 2007;56(3):148–158. <https://doi.org/10.1097/01.NNR.0000270031.64810.0c>.
17. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteoo12930>.
Belyaeva ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteoo12930>.
18. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Курмаев ДП, Тренева ЕВ. Оценка эффективности препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(37):6–12. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-37-6-12>.
Shafieva IA, Bulgakova SV, Kurmaev DP, Treneva EV. Evaluation of the Effectiveness of Zoledronic Acid Preparations for Parenteral Use. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(37):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-37-6-12>.
19. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Шафиева АВ. Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения. *Медицинский совет*. 2022;16(11):96–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.
Shafieva IA, Bulgakova SV, Shafieva AV. Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(11):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.
20. Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА, Добровольская ОВ, Демин НВ, Феклистов АЮ и др. Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты. *Современная ревматология*. 2022;16(2):56–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-56-61>.
Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Feklistov AY et al. Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-56-61>.
21. Шалина МА, Ярмолинская МИ. Оценка эффективности применения ибандроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(3):92–99. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232303192>.
Shalina MA, Yarmolinskaya MI. Impact assessment of ibandronic acid use in patients with postmenopausal osteoporosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(3):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232303192>.
22. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ, Белова КЮ, Ершова ОБ, Зоткин ЕГ, Марченкова ЛА и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резюме экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):57–65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>.
Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, Ershova OB, Zotkin EG, Marchenkova LA et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, Е.Л. Насонов
Концепция и дизайн исследования – О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова
Написание текста – О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова
Сбор и обработка материала – О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова
Обзор литературы – О.А. Никитинская
Анализ материала – О.А. Никитинская
Редактирование – Н.В. Торопцова
Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Л. Насонов

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Evgeny L. Nasonov
Study concept and design – Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova
Text development – Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova
Collection and processing of material – Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

*Literature review – Oksana A. Nikitinskaya,
Material analysis – Oksana A. Nikitinskaya,
Editing – Natalia V. Toroptsova
Approval of the final version of the article – Evgeny L. Nasonov*

Информация об авторах:

Нikitinskaya Oksana Anatol'evna, к.м.н., начальник отдела координации научной деятельности, ученый секретарь, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; nikitinskayaox@yandex.ru

Toroptsova Natal'ya Vladimirovna, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; torop@irramn.ru

Nasonov Evgenij L'vovich, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; nasonov@irramn.ru

Information about the authors:

Oksana A. Nikitinskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for the Coordination of Scientific Activities, Scientific Secretary, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; nikitinskayaox@yandex.ru

Natalia V. Toroptsova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Osteoporosis Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; torop@irramn.ru

Evgeny L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; nasonov@irramn.ru

Доклинический ревматоидный артрит: современный взгляд на патогенез и возможности профилактики

Е.С. Аронова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

Б.С. Белов, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Г.И. Гриднева, <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание с многофакторной патогенетической основой, характеризующееся прогрессивным развитием, предшествующим клиническим проявлением. Рассмотрена естественная история заболевания, включающая этапы от генетической предрасположенности и воздействия внешних провоцирующих факторов до формирования доклинического аутоиммунитета и последующего воспалительного поражения суставов. Центральную роль в патогенезе играет взаимодействие ключевых генетических детерминант, таких как аллелы *HLA-DRB1*, с экзогенными триггерами, включая курение и инфекционные факторы, приводящее к продукции специфических аутоантител – антицитрullинированных белковых антител и ревматоидного фактора. Эти серологические маркеры могут регистрироваться за годы до появления суставных симптомов, что указывает на длительный доклинический период заболевания. Продромальные этапы РА, сопровождающиеся системным воспалением и иммунной дисрегуляцией, рассматриваются как критические «окна возможностей» для профилактических мероприятий, направленных на предотвращение перехода заболевания в клинически выраженную fazу. Особую важность приобретают исследования, направленные на восстановление иммунологической толерантности и модуляцию микробиома, что открывает перспективы для разработки инновационных терапевтических подходов. Они должны быть ориентированы на предотвращение заболевания на самых ранних этапах его патогенеза, задолго до появления клинических признаков. Кроме того, разработка методов визуализации субклинических изменений и уточнение критериев стратификации риска станут критически важными для идентификации лиц, нуждающихся в целенаправленном воздействии. Современные принципы первичной и вторичной профилактики включают модификацию факторов риска (отказ от курения табака, коррекцию микробиома и диеты). Эти подходы открывают перспективы для снижения заболеваемости РА среди лиц с генетической предрасположенностью или наличием иммунологических маркеров на доклинической стадии заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит без клинических проявлений, цитокины, антитела к цитрullинированному пептиду, курение, магнитно-резонансная томография, микробиота

Благодарности. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», номер государственного задания РК 125020301268-4.

Для цитирования: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Доклинический ревматоидный артрит: современный взгляд на патогенез и возможности профилактики. Медицинский совет. 2025;19(12):172–181. <https://doi.org/10.21518/ms2025-285>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical rheumatoid arthritis: A modern view of the pathogenesis and possibilities of prevention

Evgeniya S. Aronova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

Boris S. Belov, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Galina I. Gridneva, <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a multifactorial pathogenetic basis, characterized by progressive development preceding clinical manifestation. This review examines the natural history of the disease, including stages from genetic predisposition and exposure to external provoking factors to the formation of preclinical autoimmunity and subsequent inflammatory joint damage. The central role in pathogenesis is played by the interaction of key genetic determinants, such as *HLA-DRB1* alleles, with exogenous triggers, including smoking and infectious agents, leading to the production of specific autoantibodies – anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor. These serological markers can be recorded years before the onset of joint symptoms, indicating a long preclinical period of the disease. Prodromal stages of RA, accompanied by systemic inflammation and immune dysregulation, are considered as critical “windows of opportunity” for preventive measures aimed at preventing the disease from progressing to a clinically expressed phase. Of particular importance are studies aimed at restoring immunological tolerance and modulating microbiomes, which opens up prospects for the development of innovative therapeutic approaches. These strategies should be aimed at preventing disease at the earliest stages of its

pathogenesis, long before clinical manifestation. In addition, the development of methods for visualizing subclinical changes and refining risk stratification criteria will be critical for identifying individuals in need of targeted measures. Current strategies of primary and secondary prevention include risk factor modification (smoking cessation, microbiome and diet correction). These approaches offer prospects for reducing the incidence of RA among individuals with a genetic predisposition or the presence of immunological markers in the preclinical stage of the disease.

Keywords: preclinical rheumatoid arthritis, cytokines, citrullinated peptide antibodies, smoking, magnetic resonance imaging, gut microbiota

Acknowledgments. This article has been prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology under RK State Assignment No. 125020301268-4.

For citation: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Preclinical rheumatoid arthritis: A modern view of the pathogenesis and possibilities of prevention. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-285>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее костно-мышечную систему и, в некоторых случаях, внутренние органы. По данным эпидемиологических исследований, распространенность РА составляет 0,5–1% [1].

Патогенез РА сложен и на каждом новом этапе характеризуется уникальными биологическими маркерами. Предполагается, что заболевание начинается с реализации генетической предрасположенности под воздействием факторов окружающей среды, в результате чего возникает каскад иммунных реакций. Эти процессы создают условия для развития в дальнейшем характерных суставных симптомов РА.

В развитии РА выделяют шесть ключевых фаз [2]:

- Фаза А. Генетические факторы риска РА.
- Фаза В. Влияние факторов окружающей среды.
- Фаза С. Реакции системного аутоиммунитета.
- Фаза Д. Начальные клинические проявления.
- Фаза Е. Неклассифицированный артрит.
- Фаза F. Клинический РА.

Понимание перехода этих стадий открывает перспективы для вмешательства и коррекции течения заболевания. Особое внимание уделяется фазе РА до развития клинических проявлений, которая представляет собой возможность предотвращения прогрессирования или задержки начала формирования проявлений у лиц из группы риска.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ

Семейная наследуемость РА составляет около 60% и более выражена у серопозитивных пациентов с РА молодого возраста [3]. В настоящее время предполагают, что ключевыми генетическими факторами являются определенные аллели лейкоцитарного антигена человека (HLA), среди которых наиболее важным считается *HLA-DRB1*, наличие которого связано со значительным увеличением риска развития заболевания [4]. Гипотеза «общего эпипотопа» (shared epitope, SE) заключается в том, что специфические аминокислотные последовательности

в аллелях *HLA-DRB1* играют ключевую роль в связывании пептидов и их презентации Т-клеткам, формируя аутоиммунный ответ. Аллель *HLA-DRB1* коррелирует с появлением антител к цитруллинированным пептидам и рентгенологическим прогрессированием РА [5]. Показано, что определенные аллели *HLA-DRB1* ассоциируются с внесуставными проявлениями РА, такими как ревматоидный васкулит, а также коррелируют с повышенным уровнем смертности среди пациентов [6]. В то же время некоторые аллели *HLA-DRB1*, такие как *HLA-DRB1*1301*, *HLA-DRB1*1302* и DERAА-кодирующие *HLA-DRB1*, по-видимому, оказывают «защитное» влияние на развитие заболевания [7].

Другие генетические варианты, такие как протеинтироазинфосфатаза нерецепторного типа 22 (*PTPN22*), транскрипционный активатор сигнала *STAT4* и фактор *TRAF1-C5*, также связаны с восприимчивостью к РА, хотя их роль менее изучена по сравнению с *HLA-DRB1* [8–10].

Полногеномные ассоциативные исследования выявили более 100 локусов, связанных с риском развития РА, что указывает на полигенную природу заболевания [11]. Было обнаружено 13 новых кандидатов, включая псевдоуридинсингтазу 10 (*PUS10*), регуляторный фактор интерферона 5 (*IRF5*) и орзомуконидный белок 3 (*ORMDL3*), прогнозируемая экспрессия которых ассоциируется с повышенным риском заболевания.

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, также играют важную роль в развитии РА. Исследования показывают, что повышенная вариабельность метилирования ДНК у монозиготных близнецов может способствовать развитию болезни [12]. Кроме того, изменения метилирования ДНК в клетках периферической крови наблюдаются у пациентов с ранним РА [13].

Таким образом, генетические факторы лежат в основе индуцированной уязвимости организма к воздействию триггеров внешней среды, таких как курение табака, инфекции и т. д., что, в свою очередь, создает предпосылки для формирования иммунной дисрегуляции.

В патогенезе РА решающее значение имеют внешние факторы. По данным литературы, курение табака является наиболее известным триггером для развития РА, особенно у лиц, являющихся носителями аллелей *HLA-DRB1*. Курение табака индуцирует иммунные реакции на аутоантигены, подвергшиеся модификации путем

цитруллинирования [14]. Воздействие курения табака в сочетании с двумя копиями SE значительно (в 20 раз) повышает риск развития РА [15]. Другим фактором риска развития РА является ожирение. Метаанализ 11 обзорных исследований показал, что риск развития РА увеличивается на 30% у лиц с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и на 15% увеличивается риск у лиц с ИМТ 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [16]. Предполагается, что в патогенезе РА важную роль играет также нарушение обменных процессов, в том числе метаболических путей жирных кислот [17]. Учитывая более высокую распространенность РА у женщин, особое внимание уделяется изучению репродуктивных факторов и аспектов менопаузы. Такие состояния, как постменопауза, послеродовой период, а также применение антиэстрогенных лекарственных средств (ЛС) ассоциируются с повышенным риском развития РА [18]. Тем не менее роль гормональных факторов, в том числе глюкокортикоидов, на доклинической стадии остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Накоплены данные, свидетельствующие о том, что определенные вирусы могут выступать в качестве пусковых факторов аутоиммунных реакций. Согласно исследованиям F.M. Kudaeva et al., существует умеренная доказательная база, указывающая на связь между инфекциями *Parvovirus B19* и вирусом Эпштейна – Барр в патогенезе РА [19]. При этом для цитомегаловируса и вируса гепатита В не выявлена значимая корреляция с развитием данного заболевания. Особый интерес вызывает вирус лихорадки чикунгунья, достоверно связанный с формированием устойчивого воспалительного артрита. К сожалению, работы, анализирующие развитие РА в контексте вирусных инфекций, характеризуются низкой методологической достоверностью и требуют дальнейшей верификации [19].

Кроме того, установлено, что SARS-CoV-2 может индуцировать развитие реактивного артрита или идиопатической воспалительной артропатии, клинические проявления которых обычно возникают в течение 30 дней после установления диагноза «COVID-19» [20, 21]. Эпидемиологические исследования Y.B. Joo et al. подтверждают прямую корреляционную зависимость между циркуляцией респираторных вирусов, включая представителей семейства *Coronaviridae*, и ростом заболеваемости РА [22]. Эти данные требуют верификации и дальнейших исследований, однако в настоящий момент не вызывает сомнений необходимость учета инфекционного анамнеза в комплексной оценке факторов риска аутоиммунных ревматических заболеваний.

АКТИВАЦИЯ АУТОИММУНИТЕТА И ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ

После воздействия триггерного фактора наступает фаза активации аутоиммунитета, которая характеризуется появлением специфических для РА аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Эти маркеры могут

быть обнаружены в крови за несколько лет до появления первых клинических признаков заболевания [23]. Их возникновение указывает на нарушение иммунной толерантности организма к собственным тканям, что знаменует переход от стадии генетической предрасположенности к активному развитию аутоиммунных процессов.

Накопленные к настоящему времени данные подчеркивают ключевую роль фокальной иммунной фазы в развитии РА. На этом этапе слизистые оболочки полости рта, легких и кишечника становятся очагами ранних нарушений иммунной регуляции [24]. В частности, тесная связь между курением табака и РА, особенно с АЦЦП-позитивной формой заболевания, позволяет предположить, что первичные иммунные нарушения могут возникать в эпителии бронхов легких. Курение табака индуцирует экспрессию фермента пептидил-аргининдеминазы, который катализирует процесс цитруллинирования белков в альвеолярной ткани. Это приводит к избыточному накоплению цитруллинированных антигенов, которые, в свою очередь, запускают выработку аутоантител, таких как АЦЦП.

Слизистая оболочка полости рта также участвует в фокальной иммунной фазе патогенеза РА. В частности, установлено, что пародонтальный патоген *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) способствует образованию АЦЦП и предшествует их выработке в среднем за 3 года до клинических проявлений РА [25]. У лиц из группы высокого риска развития РА выявляются также специфические изменения микробиома слюны. Особое внимание привлекло увеличение относительной доли бактерии *Prevotella-6*, которое коррелировало с провоспалительным иммунным профилем у АЦЦП-положительных пациентов [26].

Не менее важную роль играет и слизистая оболочка кишечника. В ряде исследований было показано, что дисбактериоз потенциально может способствовать нарушению иммунологической толерантности и усугублению прогрессирования РА за счет механизма молекулярной мимикрии [27]. В частности, некоторые микробные пептиды, экспрессируемые представителями кишечной микрофлоры, демонстрируют структурное сходство с известными аутоэпиптапами, связанными с РА. Это приводит к активации перекрестно-реагирующих аутоантител, которые могут вносить вклад в иммунное повреждение суставного хряща [28]. У АЦЦП-позитивных пациентов отмечается дисбиоз кишечной микробиоты, характеризующийся снижением видового разнообразия микроорганизмов и нарушением ключевых метаболических путей [29]. Одним из наиболее значимых наблюдений стало увеличение количества *Prevotella copri* (*P. copri*) у пациентов с ранней стадией РА и у лиц из группы риска с АЦЦП-позитивностью, сопровождающееся уменьшением числа условно-полезных микроорганизмов у пациентов спервые возникшим РА [30].

Дисбиоз кишечника связан с повышением проницаемости кишечной стенки и развитием воспалительных изменений слизистой оболочки, что создает благоприятные условия для перемещения микробных антигенов в системный кровоток [31]. Попадая в лимфоидную ткань,

связанную с кишечником, эти антигены активируют дендритные клетки (ДК), нарушая иммунный гомеостаз кишечника. Это приводит к активации Т-клеток и секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-17, ИЛ-22 и ИЛ-23, что усиливает воспалительный ответ и способствует прогрессированию аутоиммунного процесса. Кроме того, установлено, что опосредованные микробиотой изменения барьерной функции кишечника на доклинической стадии РА могут способствовать трансмиграции активированных иммунных клеток из кишечника в суставную ткань, тем самым усиливая системное воспаление [32].

Липополисахарид (ЛПС), являющийся структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных комменсалов кишечника, также играет важную роль в патогенезе РА. ЛПС способен инициировать цитокиновый каскад и оказывать влияние на Т-клеточное звено иммунного ответа при аутоиммунном воспалении [33]. Однако в зависимости от источника и типа продуцирующих его бактерий ЛПС может не только усиливать воспалительные реакции, но и оказывать «защитное» влияние на иммунную систему [34].

Более того, все большее число данных указывает на ключевую роль взаимодействия кишечной микробиоты, микроРНК, HLA и процессов аутофагии в регуляции как местных, так и системных воспалительных реакций.

Таким образом, проявления иммунной дисрегуляции, начавшиеся в слизистых оболочках, выходят за пределы локального воспаления, поскольку микробные продукты и антигены способны проникать в системный кровоток, тем самым провоцируя широкую активацию иммунного ответа. После попадания в циркуляцию цитруллинированные пептиды распознаются ключевыми антигенпрезентирующими клетками – ДК, которые экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы. Эти рецепторы обеспечивают идентификацию, захват и последующую презентацию цитруллинированных пептидов CD4⁺ Т-клеткам [35].

Помимо процессов цитруллинирования, образованию антител к малоновому диальдегид-ацетальдегиду (МАА) могут предшествовать карбамилированные белки и новая система антиантител, направленных на МАА. Эти молекулярные процессы также ассоциируются с ранними стадиями развития РА [36]. В совокупности они отмечают критический поворотный момент в патогенезе РА, когда иммунный ответ, первоначально ограниченный врожденным механизмами на уровне слизистых оболочек, переходит к активации адаптивного иммунитета.

После распознавания цитруллинированных антигенов ДК переносят их в периферические лимфоидные органы, где представляют исходным CD4⁺ Т-клеткам. Это служит началом их активации и дифференцировки в функционально различные субпопуляции, включая Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17, продуцирующие провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (ИФ- γ) и ИЛ-17. Данные цитокины играют важную роль в поддержании и усилении аутоиммунной реакции при РА [37].

Кроме того, взаимодействие этих антигенов с NOD-подобными рецепторами семейства пиринового домена,

содержащего инфламмасому-3 в макрофагах, может способствовать созреванию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , который также занимает ключевое место в воспалительном каскаде при РА [38].

Вовлечение адаптивного иммунитета включает активацию В-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки, вырабатывающие специфические аутоантитела, такие как АЦЦП и РФ [37]. Образующиеся иммунные комплексы могут откладываться в суставах и других тканях, дополнительно активируя систему комплемента и запуская цепь воспалительных реакций.

Таким образом, переход от локализованной иммунной активации на поверхности слизистых оболочек к системной иммунной дисрегуляции при РА представляет собой сложную сеть взаимодействий между врожденным и адаптивным иммунитетом. Цитокины, микробные метаболиты и клеточные взаимодействия на уровне слизистых оболочек играют ключевую роль в формировании аутоиммунного ответа, подчеркивая значимость ранних иммунных событий в патогенезе заболевания.

ВОСПАЛЕНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ И ЭТАП КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

По мере усиления иммунного ответа воспалительный процесс постепенно локализуется в синовиальной оболочке суставов, которая становится основным объектом иммунной атаки. На этом этапе в синовиальную оболочку проникают клетки иммунной системы – ДК, Т- и В-лимфоциты, инициируя активацию фибробластов, эндотелиальных клеток и резидентных макрофагов [39]. Эти события запускают каскад сложных молекулярных и структурных изменений в синовии. Особое значение среди них принадлежит таким процессам, как гиперплазия синовиоцитов и ангиогенез, которые рассматриваются как ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе ранних деструктивных изменений сустава [35].

Одним из центральных элементов воспалительной реакции являются провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6 и ИЛ-1. Они продуцируются в значительных количествах в синовиальной ткани и действуют синергически, поддерживая хроническое воспаление. Например, ФНО- α индуцирует экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует миграции лейкоцитов в полость сустава и усиливает воспалительный процесс [40]. Цитокины синтезируются как инфильтрирующими иммунными клетками, так и собственными синовиальными клетками, образуя замкнутую петлю положительной обратной связи, которая приводит к прогрессированию воспаления.

Фибробlastы синовиальной оболочки также принимают непосредственное участие в патологическом процессе, вырабатывая матриксы металлопротеиназы (ММП), разрушающие компоненты внеклеточного матрикса. Это явление играет важную роль на начальных этапах повреждения суставного хряща [41]. Помимо локального действия, ИЛ-6 оказывает системное влияние:

он стимулирует продукцию белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), и способствует развитию общих симптомов, включая утомляемость и анемию.

Важную роль в развитии синовита также играет активация сигнальных путей Янус-киназ (ЯК) и факторов транскрипции STAT, которые рассматриваются как ключевые регуляторы воспалительных процессов в синовиальной ткани [42]. Действие этих цитокинов не ограничивается локальным воспалением в суставе – они могут вызывать системные эффекты, проявляющиеся в виде неспецифических ранних симптомов, таких как утренняя скованность, умеренная артриталгия и утомляемость. Эти клинические проявления еще не соответствуют установленным критериям диагностики РА, однако могут свидетельствовать о переходе доклинической стадии заболевания к периоду развития симптоматики РА. На этом этапе фибробласти приобретают более агрессивный фенотип, отличающийся повышенной инвазивностью и устойчивостью к апоптозу, что позволяет им активно проникать в хрящевую и костную ткани. Этот процесс обеспечивается за счет усиленной экспрессии молекул адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1) и интегрины, которые усиливают взаимодействие фибробластов с внеклеточным матриксом. Кроме того, фибробласти выделяют хемокины, в том числе CCL2 (C-C motif ligand 2) и CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8), которые дополнительно привлекают иммунные клетки в зону воспаления, поддерживая его персистирование [43].

Таким образом, модифицированные синовиоциты становятся активными участниками патологического процесса, способствуя дальнейшему разрушению суставных структур через инвазию и деструкцию окружающих тканей.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ

По данным литературы, наличие предпосылок к развитию РА не всегда приводит к формированию клинических проявлений заболевания [44]. Это обуславливает необходимость точной идентификации подгруппы пациентов, подверженных значительному риску, для реализации целевых профилактических мер, направленных на предотвращение перехода в клиническую стадию РА. Наиболее ранним этапом профилактики является выявление индивидуумов с высокой генетической предрасположенностью к заболеванию.

Современные проспективные исследования фокусируются на анализе групп с генетической, этнической или семейной предрасположенностью к РА. Определенные этнические группы, например, отдельные коренные народы Северной Америки, демонстрирующие повышенную распространенность РА, признаны популяциями с высоким риском развития этого заболевания [45]. Кроме того, родственники первой степени родства с пациентами, имеющими установленный диагноз РА, также попадают в группу риска, что связано с доказанным увеличением частоты заболевания в семьях [46].

Перспективными являются популяционные исследования, включающие определение специфических биомаркеров, таких как АЦП и РФ, в рамках медико-санитарных мероприятий, независимо от наличия клинических симптомов или других факторов риска. По данным литературы, аутоантитела могут быть обнаружены в сыворотке крови за несколько лет до появления симптомов, что предоставляет потенциальную возможность для ранней диагностики и вмешательства [47]. Для мониторинга у лиц из группы риска рекомендован регулярный серологический контроль АЦП и РФ, особенно при наличии факторов генетической предрасположенности или воздействия экологических триггеров.

Современные исследования направлены на совершенствование серологических методов, включая внедрение мультиплексных анализов, способных одновременно определять несколько типов аутоантител (например, антитела к карбамилированным белкам (анти-CarP), антиотензиноген (АГТ) и сывороточный амилоидный белок А-4 (SAA4)). Эти методы повышают чувствительность диагностики, позволяя точнее прогнозировать вероятность прогрессирования РА и стратифицировать пациентов по категориям риска.

Кроме того, ряд исследований сосредоточен на комбинированном анализе мышечно-скелетных симптомов (например, артриталгии) и биомаркеров аутоиммунитета для определения «предположительного состояния риска» [47, 48]. Такая методология позволила глубже понять патогенетические механизмы и естественную историю заболевания. Одним из ключевых достижений стало определение Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (EULAR) дефиниции «клинически подозреваемая артриталгия» (Clinically Suspect Arthralgia, CSA, КПА), разработанной для выявления гомогенной группы пациентов с доклиническими симптомами с целью дальнейших научных исследований [49].

Таким образом, интеграция генетических, серологических и клинических данных позволяет создать многоуровневую систему выявления и мониторинга пациентов, которая может стать основой для персонализированного подхода к профилактике РА.

РОЛЬ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В настоящее время методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), заняли ведущую позицию в качестве высокочувствительных диагностических инструментов. Они позволяют выявлять субклинический синовит и начальные структурные изменения суставов у лиц, находящихся в группе риска развития РА.

МРТ демонстрирует высокую чувствительность для выявления ранних признаков воспаления и структурных изменений у пациентов с подозрением на РА. В рамках крупного проспективного исследования было установлено, что МРТ обладает высокой прогностической

ценностью в определении вероятности прогрессирования заболевания, особенно у АЦЦП-негативных пациентов с недифференцированным артритом. МРТ позволяет обнаруживать субклинический остеит (отек костного мозга), синовит и эрозии в суставах кистей и стоп у лиц с серопозитивностью (АЦЦП/РФ) или КПА, даже при отсутствии синовита по данным УЗИ. Например, у пациентов с АЦЦП-позитивностью и нормальными снимками МРТ выявляла воспаление в межкостных мышцах и сухожилиях, что ассоциировалось с прогрессированием доклинического РА [50].

Прогностическое значение МРТ подтверждено в ряде исследований: наличие остеита по МРТ коррелировало с повышенным риском развития РА у пациентов с КПА [50], а МРТ-выявленное воспаление у лиц с доклиническим РА предсказывало прогрессирование заболевания [51]. Кроме того, МРТ-признаки, такие как отек костного мозга, ассоциировались с низкой вероятностью достижения устойчивой ремиссии без применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [49].

Однако стандартизованных критериев интерпретации МРТ при РА без клинических проявлений пока не существует. Авторы указывают на необходимость интеграции МРТ с биомаркерами (например, АЦЦП) для повышения точности диагностики.

По данным литературы, выявление изменений с помощью УЗИ повышает чувствительность идентификации лиц с наличием ревматических аутоантител, у которых в дальнейшем развивается РА. Такие находки особенно значимы при сочетании визуализационных данных с результатами физикального обследования. Прогностическое значение УЗИ подтверждено в ряде исследований. УЗИ с использованием цветного доплера позволяет выявлять ранние признаки синовита и костных эрозий у лиц с серопозитивностью (АЦЦП/РФ) или КПА [50]. В другом исследовании УЗИ суставов применялось для ранней диагностики РА у АЦЦП-негативных пациентов с воспалительной полимиалгией [52]. Согласно результатам J. Molina Collada et al., УЗИ с доплером повысило точность прогноза прогрессирования до клинического РА у пациентов с КПА [53]. В исследовании A.S. Zayat et al. костные эрозии, выявленные УЗИ, показали высокую специфичность для РА, что может быть полезно для ранней диагностики [54].

Таким образом, МРТ и УЗИ являются ценными инструментами для раннего выявления воспаления и прогнозирования прогрессирования РА, однако применение этих методов в рутинной практике требует дальнейшей валидации и разработки единых протоколов оценки.

Особого внимания заслуживает метод периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (ВР-ПККТ), сочетающий в себе возможности трехмерной визуализации микроархитектуры костной ткани с высокой разрешающей способностью. Этот подход демонстрирует исключительную чувствительность в выявлении костных эрозий на ранних этапах заболевания, когда поражение мелких суставов еще не проявляется клинически. В частности, исследования подтверждают, что ВР-ПККТ может фиксировать признаки костной эрозии

у лиц с АЦЦП-положительной артрапией задолго до появления явных симптомов РА [55].

Современные технологии, включая ВР-ПККТ и МРТ всего тела, расширяют диагностические возможности, обеспечивая комплексную оценку субклинических суставных изменений и системного воспаления. Однако идентификация лиц с повышенным риском развития РА – лишь первый этап. Дальнейшая задача заключается в стратификации риска, которая позволяет классифицировать пациентов по степени вероятности прогрессирования заболевания. Этот процесс критически важен для обоснования необходимости раннего вмешательства у лиц с высокой вероятностью развития РА. В настоящее время разработаны формализованные модели стратификации риска, интегрирующие разнообразные параметры: семейный анамнез, симптомы, уровень аутоантител, маркеры воспаления, результаты генетического тестирования и данные визуализации, свидетельствующие о наличии субклинического артрита.

Особый интерес вызывают профилактические программы, направленные на выявление риска, такие как скрининг АЦЦП в рамках медико-санитарных мероприятий и у родственников первой линии. Эти стратегии открывают перспективы для более ранней диагностики, однако их эффективность напрямую зависит от доступности доказательных методов профилактического вмешательства для выявленных групп риска.

Несмотря на достигнутые успехи, в существующих подходах к прогнозированию РА выявлены значительные ограничения. Современные модели стратификации риска не охватывают такие важные аспекты, как потенциальная тяжесть и персистенция клинического этапа РА в будущем. Это создает предпосылки для преждевременной диагностики заболевания на основании субклинических признаков воспаления, что, в свою очередь, может привести к инициации лекарственной терапии без достаточных на то оснований. Подобная практика порождает обоснованные опасения относительно возможности гипердиагностики и избыточного применения противоревматических ЛС.

Таким образом, интеграция современных визуализационных технологий и систем стратификации риска позволит сместить фокус внимания с активного лечения на проактивное управление РА без клинических проявлений. Однако дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию критериев оценки и оптимизацию алгоритмов вмешательства, учитывающих как биологические особенности, так и индивидуальные риски пациента.

МУЛЬТИБИОМАРКЕРНЫЙ ИНДЕКС АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мультибиомаркерный индекс активности заболевания (МБИА), разработанный для количественной оценки воспалительной активности при РА, представляет собой прогрессивный инструмент, ориентированный на достижение стратегических целей «лечения до цели» (treat-to-target). Его ключевая роль заключается в объективизации оценки активности болезни, что критически важно для

обеспечения устойчивой ремиссии или поддержания минимальной активности заболевания.

МБИА основан на комплексном анализе 12 биомаркеров сыворотки крови, включая:

- провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО-рецептор 1-го типа),
- молекулы адгезии (VCAM-1),
- факторы роста (EGF, VEGF-A),
- маркеры деструкции тканей (YKL-40, ММП-1, ММП-3),
- белки острой фазы (СРБ, САА),
- метаболические регуляторы (лептин, резистин).

Алгоритм системы строится на математической модели, сходной с DAS28-СРБ, но, в отличие от последней, МБИА учитывает концентрации всех 12 биомаркеров, взвешенных по их относительному вкладу в патогенез РА [56]. Это позволяет формировать интегральный показатель в диапазоне от 0 до 100, где высокие значения свидетельствуют о повышенной активности заболевания. Высокие значения МБИА ассоциированы с признаками рентгенологической костной деструкции, причем эта связь сохраняется даже после корректировки на такие известные предикторы, как серопозитивность, уровень СРБ и исходные рентгенологические изменения [57].

Таким образом, МБИА, по всей вероятности, может служить надежным инструментом для прогнозирования ответа на терапию и оценки долгосрочных исходов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Понимание процессов, участвующих в патогенезе РА, делает возможным системный подход к выявлению лиц, находящихся в группе риска, и разработке соответствующих стратегий профилактического вмешательства. В рамках такого подхода различают три уровня профилактики: первичную, вторичную и третичную.

Первичная профилактика направлена на предотвращение или снижение вероятности «запуска» иммунной дисрегуляции. В качестве примера предлагается вакцинация от инфекционных факторов, коррекция пищевых привычек или отказ от курения табака. Первичная профилактика особенно важна у лиц с генетической предрасположенностью к РА в связи с их большей уязвимостью.

Вторичная профилактика сосредоточена на раннем выявлении заболевания на доклинической стадии. Эффективность вторичной профилактики существенно возрастает при сочетании программ скрининга с доказанными методами терапевтического вмешательства, назначенными на самых ранних этапах болезни. Такие меры могут значительно повысить шансы на благоприятный исход и замедление прогрессирования заболевания.

Третичная профилактика, в свою очередь, направлена на минимизацию социальных, физических и психологических последствий уже установленного заболевания. Она предполагает комплексное лечение и реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление качества жизни пациента и достижение максимально возможного уровня функциональной активности [58].

Особую ценность представляет распознавание РА на стадии отсутствия клинических проявлений, поскольку именно на этом этапе наиболее перспективно проведение профилактических мероприятий. Понимание сложных взаимосвязей между генетическими факторами, воздействием триггеров окружающей среды и иммунными нарушениями предполагает возможность целенаправленного влияния на ключевые этапы патогенеза. Это открывает перспективы для разработки персонализированных стратегий профилактики, ориентированных на конкретные этапы заболевания, начиная от формирования предрасположенности и заканчивая ранними признаками аутоиммунной активации.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Результаты клинических исследований, полученные к настоящему моменту, подчеркивают необходимость адаптации профилактических стратегий к индивидуальному риску пациента, учитывая баланс между потенциальной пользой и возможными рисками лекарственного воздействия. Выбор методов профилактики зависит от нескольких факторов: восприятия пациентом собственного риска, уровня осведомленности о заболевании, а также безопасности и переносимости применяемых ЛС.

Особое внимание уделяется модифицируемым факторам образа жизни, включая регулярную физическую активность и рациональное питание. Наблюдательные исследования демонстрируют их корреляцию со снижением вероятности развития РА. Целенаправленные вмешательства, такие как диеты на основе растительных продуктов, программы физической реабилитации и методы управления стрессом, показали положительное влияние на активность заболевания у пациентов с РА [59]. Эти данные позволяют рассматривать изменения в образе жизни как ключевые компоненты первичной профилактики. Основными проблемами остаются низкая приверженность участников и необходимость длительного наблюдения для выявления значимых биологических эффектов. В связи с этим рациональным представляется использование таких вмешательств в качестве вспомогательных средств в рамках комплексных профилактических программ.

В области вторичной профилактики текущие исследования сосредоточены на ЛС, применяемых при РА. Однако их механизм действия на доклинической стадии, где патогенетические пути могут отличаться, остается недостаточно изученным. Это подчеркивает насущную потребность в разработке инновационных подходов, направленных на коррекцию ранних иммунных нарушений до появления клинических симптомов.

Задачей будущих исследований остается изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе ранних иммунных нарушений, а также поиск новых мишений, которые позволят модулировать течение иммунных процессов и обеспечить стойкую ремиссию до возникновения клинически значимых изменений.

МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОМА КАК СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Целенаправленное воздействие на кишечную микробиоту при РА баз клинических проявлений рассматривается как потенциальный «прорыв» в профилактике заболевания. По данным литературы, введение в рацион продуктов с высоким содержанием клетчатки, добавок омега-3 жирных кислот (рыбий жир) и инулина оказывает положительное действие на микробиотический дисбактериоз и восстанавливает гомеостаз иммунной системы [60]. Однако для подтверждения долгосрочной эффективности этих подходов в предотвращении перехода в клинически выраженный РА необходимы масштабные проспективные исследования.

В течение последних лет изучаются возможности трансплантации фекальной микробиоты от здоровых лиц пациентам с РА в связи с ее доказанной способностью восстанавливать микробиоценоз и барьерную функцию кишечника в экспериментальных моделях, таких как коллаген-индуцированный артрит. Однако использование фекальной микробиоты до начала системного воспалительного процесса сопряжено с потенциальными инфекционными рисками и необходимостью обеспечения строгого контроля за состоянием микробиома, что ограничивает ее применение на ранних этапах заболевания.

Особый интерес вызывают исследования, демонстрирующие профилактический потенциал пробиотиков. Эксперименты на животных показали, что модуляция микробиома с помощью пробиотических штаммов может замедлять прогрессирование аутоиммунного воспаления, что делает их перспективным инструментом для коррекции РА без клинических проявлений. Более того, сочетание пробиотиков с диетическими вмешательствами (например, растительной диетой) способствует усилиению профилактического эффекта за счет синергии между микробиота-модулирующими и противовоспалительными механизмами [61].

Модуляция кишечной микробиоты на этих этапах представляет собой многообещающее поле для инновационных исследований. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся стандартизации методов, определения оптимальных дозировок и временных рамок вмешательств, а также интеграции данных о микробиоме в персонализированные профилактические программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективная профилактика РА требует междисциплинарного подхода, объединяющего современные методы генетического тестирования, серологического мониторинга, визуализационных технологий, своеобразной вакцинации и персонализированных стратегий. Особую важность приобретают исследования, направленные на восстановление иммунологической толерантности и модуляцию микробиома, что открывает перспективы для разработки инновационных подходов. Эти стратегии должны быть ориентированы на предотвращение заболевания на самых ранних этапах, задолго до клинической манифестации. Кроме того, разработка методов визуализации субклинических изменений и уточнение критерии стратификации риска станут критически важными для идентификации лиц, нуждающихся в целенаправленных мерах.

Будущие научные исследования должны быть направлены на изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе РА при отсутствии клинических проявлений. Это позволит создать персонализированные алгоритмы, сочетающие раннюю диагностику с целевым воздействием на ключевые звенья аутоиммунной дисрегуляции. Такой подход станет основой для перехода к парадигме профилактической медицины, где акцент смещается с активного лечения последствий болезни на упреждающие меры, направленные на ее предотвращение.

Поступила / Received 16.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025



Список литературы / References

- Finckh A, Gilbert B, Hutchinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591–602. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>.
- Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):638–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200990>.
- Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773–2782. <https://doi.org/10.1002/art.38097>.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12873>.
- Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):400–412. <https://doi.org/10.1002/art.20006>.
- Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA*. 2015;313(16):1645–1656. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3435>.
- van der Woude D, Lie BA, Lundström E, Balsa A, Feitsma AL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum*. 2010;63(5):1236–1245. <https://doi.org/10.1002/art.27366>.
- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):330–337. <https://doi.org/10.1086/422827>.
- Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis – a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1199–1209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073491>.
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007;357(10):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073003>.
- Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2022;54(11):1640–1651. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01213-w>.

12. Webster AP, Plant D, Ecker S, Zufferey F, Bell JT, Feber A et al. Increased DNA methylation variability in rheumatoid arthritis-discordant monozygotic twins. *Genome Med.* 2018;10(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0575-9>.
13. de Andres MC, Perez-Pampin E, Calaza M, Santaclara FJ, Orteia I, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Assessment of global DNA methylation in peripheral blood cell subpopulations of early rheumatoid arthritis before and after methotrexate. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):233. Available at: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0748-5>.
14. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>.
15. Kim K, Jiang X, Cui J, Lu B, Costenbader KH, Sparks JA et al. Interactions between amino acid-defined major histocompatibility complex class II variants and smoking in seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2611–2623. <https://doi.org/10.1002/art.39228>.
16. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>.
17. Gan RW, Bemis EA, Demoruelle MK, Striebich CC, Brake S, Feser ML et al. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology.* 2017;56(12):2229–2236. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex360>.
18. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2017;56(9):1579–1585. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex239>.
19. Kudaeva FM, Speechley MR, Pope JE. A systematic review of viral exposures as a risk for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):587–596. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.011>.
20. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020;6(2):e001350. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
21. Аронова ЕС, белов БС. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). *Современная ревматология.* 2021;15(1):76–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-76-79>.
Аронова ЕС, Белов БС. Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021;15(5):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-76-79>.
22. Joo YB, Lee J, Park YJ, Bang SY, Kim K, Lee HS. Associations of upper respiratory mucosa microbiota with rheumatoid arthritis, autoantibodies, and disease activity. *PLoS ONE.* 2024;19(1):e0308010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308010>.
23. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>.
24. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488–1492. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>.
25. Johansson L, Sherina N, Kharlamova N, Potempa B, Larsson B, Israelsson L et al. Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):201. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1100-4>.
26. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:475. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00475>.
27. Jubair WK, Hendrickson JD, Severs EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1220–1233. <https://doi.org/10.1002/art.40490>.
28. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2017;83:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.009>.
29. Luo Y, Tong Y, Wu L, Niu H, Li Y, Su LC et al. Alteration of Gut Microbiota in Individuals at High-Risk for Rheumatoid Arthritis Associated With Disturbed Metabolome and the Initiation of Arthritis Through the Triggering of Mucosal Immunity Imbalance. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1736–1748. <https://doi.org/10.1002/art.42616>.
30. Seifert JA, Bemis EA, Ramsden K, Lowell C, Polinski K, Feser M et al. Association of Antibodies to Prevotella copri in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Positive Individuals At Risk of Developing Rheumatoid Arthritis and in Patients With Early or Established Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(4):507–516. <https://doi.org/10.1002/art.42370>.
31. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016;8(1):43. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0299-7>.
32. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schäfer F, Lucas S, Azizov V et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>.
33. Tripathy A, Khanna S, Padhan P, Smita S, Raghav S, Gupta B. Direct recognition of LPS drive TLR4 expressing CD8+ T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):933. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01033-7>.
34. Kitamura K, Sasaki M, Matsumoto M, Shionoya H, Iida K. Protective effect of *Bacteroides fragilis* LPS on *Escherichia coli* LPS-induced inflammatory changes in human monocytic cells and in a rheumatoid arthritis mouse model. *Immunol Lett.* 2021;233:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.03.008>.
35. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed J.* 2021;44(2):172–182. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>.
36. Ricciuti V, Chun KY, Yang JM, Aure MA, Gomez L, Norman GL, Maher M. Anti-Carbamylated Protein (Anti-CarP) Antibodies in Patients Evaluated for Suspected Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics.* 2022;12(7):1661. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071661>.
37. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>.
38. Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110542. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2020.110542>.
39. Petrovská N, Pražlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102797. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102797>.
40. Achudhan D, Lai YL, Lin YY, Huang YL, Tsai CH, Ho TL et al. CXCL13 promotes TNF- α synthesis in rheumatoid arthritis through activating ERK/p38 pathway and inhibiting miR-330-3p generation. *Biochem Pharmacol.* 2024;221:116037. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116037>.
41. Wu T, Li Y, Liu Y, Chu CQ. Preclinical RA: How to halt its progression. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2025;39(1):102030. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.102030>.
42. O’Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>.
43. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(3):217–251. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6>.
44. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgeriet F, de Boysson H, Brouwer E et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
45. Tanner S, Dufault B, Smolik I, Meng X, Anaparti V, Hitchon C et al. Prospective Study of the Development of Inflammatory Arthritis in the Family Members of Indigenous North American People With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1494–1503. <https://doi.org/10.1002/art.40880>.
46. Bemis EA, Demoruelle MK, Seifert JA, Polinski KJ, Weisman MH, Buckner JH et al. Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):154–161. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217066>.
47. Duquenne L, Hensor EM, Wilson M, Garcia-Montoya L, Nam JL, Wu J et al. Predicting Inflammatory Arthritis in At-Risk Persons: Development of Scores for Risk Stratification. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1027–1036. <https://doi.org/10.7326/M23-0272>.
48. Heutz JW, Rogier C, Niemantsverdriet E, van den Eeden SJF, de Jong PHP, Lubberts E et al. The course of cytokine and chemokine gene expression in clinically suspect arthralgia patients during progression to inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2024;63(2):563–570. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead238>.
49. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beaart-van de Voerde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491–496. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209846>.
50. Sahin D, Di Matteo A, Emery P. Biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Ann Clin Biochem.* 2025;62(1):3–21. <https://doi.org/10.1177/00045632241285843>.
51. van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijneierse M, Huijzinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1824–1830. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208138>.
52. Zufferey P, Reboll C, Benaim C, Ziswiler HR, Dumusc A, So A. Ultrasound can be useful to predict an evolution towards rheumatoid arthritis in patients

- with inflammatory polyarthralgia without anticitrullinated antibodies. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):299–303. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.011>.
53. Molina Collada J, López Gloria K, Castrejón I, Nieto-González JC, Rivera J, Montero F et al. Ultrasound in clinically suspect arthralgia: the role of power Doppler to predict rheumatoid arthritis development. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):299. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02685-7>.
54. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):897–903. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204864>.
55. Brunet SC, Finzel S, Engelke K, Boyd SK, Barnabe C, Manske SL. Bone changes in early inflammatory arthritis assessed with High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT): A 12-month cohort study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105065. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.07.014>.
56. Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology*. 2013;52(7):1202–1207. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes362>.
57. Meznerics FA, Kemény LV, Gunther E, Bakó E, Dembrovszky F, Szabó B et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2023;62(6):2048–2059. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keact715>.
58. AbdulRaheem Y. Unveiling the Significance and Challenges of Integrating Prevention Levels in Healthcare Practice. *J Prim Care Community Health*. 2023;14:21501319231186500. <https://doi.org/10.1177/21501319231186500>.
59. Gwinnett JM, Wieczorek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):48–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>.
60. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun*. 2023;141:103001. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103001>.
61. Cannarella LAT, Mari NL, Alcântara CC, Iryioda TMV, Costa NT, Oliveira SR et al. Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2021;89:111282. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111282>.

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:

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; eugpozd@mail.ru.

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru

Гриденева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; gigridneva@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya S. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugpozd@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

Galina I. Gridneva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; gigridneva@mail.ru

Управление остеоартритом на ранней стадии развития заболевания

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

А.Г. Тимофеева², <https://orcid.org/0009-0003-5517-5537>, timalilya@mail.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 (OA) – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, приводящее к дегенерации гиалинового хряща, воспалению синовиальной ткани и структурным изменениям в суставах. Основными факторами риска развития OA являются ожирение, возраст, генетическая предрасположенность, травмы и механические перегрузки. Диагностика OA основывается на клинических симптомах, данных осмотра и рентгенологических признаках, однако ранние стадии заболевания часто остаются нераспознанными. Представлен клинический случай пациентки 52 лет с первичным OA коленных суставов и межфаланговых суставов кистей и стоп. В совокупности отягощенная наследственность, морбидное ожирение, менопауза, длительное ношение обуви на высоком каблуке, изменение сводов стопы (плоскостопие), нерациональные интенсивные спортивные нагрузки привели к манифестиации OA. Комплексное лечение включало длительный курсовой прием хондроитина сульфата в дозе 1 000 мг/сут, индивидуально подобранные лечебные упражнения, ортезирование стоп, формирование стиля правильного питания, что способствовало уменьшению объема жировой массы и пропорции мышечной массы. Через 1,5 года терапии достигнуто улучшение состояния: снижение массы тела на 23 кг, полное купирование суставного болевого синдрома, нормализация исходно повышенного уровня олигомерного матриксного белка хряща и отсутствие рентгенологического прогрессирования OA. Именно такая комплексная персонализированная терапия на стадии манифестиации OA позволила достичь хороших результатов в управлении заболеванием на ранней стадии и предотвратить его дальнейшее прогрессирование.

Ключевые слова: остеоартрит, ранняя стадия, факторы риска, ожирение, биоимпедансный анализ состава тела, хондроитина сульфат, АМБЕНЕ® ХОНДРО

Для цитирования: Башкова ИБ, Бусалаева ЕИ, Тимофеева АГ. Управление остеоартритом на ранней стадии развития заболевания. Медицинский совет. 2025;19(12):182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2025-302>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Managing osteoarthritis in the early stages of the disease

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

Alina G. Timofeeva², <https://orcid.org/0009-0003-5517-5537>, timalilya@mail.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 one of the most common rheumatic diseases that leads to degeneration of hyaline cartilage, synovial inflammation, and structural changes in joints. The main risk factors for developing OA are obesity, age, genetic predisposition, injury, and mechanical overload. Diagnosis of OA is based on clinical symptoms, examination data, and X-ray signs, but the early stages of the disease often remain unrecognized. A clinical case of a 52-year-old patient with primary OA of the knee joints, interphalangeal joints of the hands and feet is presented. A combination of burdened heredity, morbid obesity, menopause, prolonged wearing of high-heeled shoes, changes in the arches of the foot (flat feet), irrational intense sports activity led to the manifestation of OA. Comprehensive treatment included long-term administration of chondroitin sulphate at a dose of 1 000 mg/day, individually tailored therapeutic exercises, foot orthotics, and the development of a healthy diet, which led to a reduction in fat mass and an increase in muscle mass. After 1.5 years of therapy, improvement was achieved: a 23 kg reduction in body weight, complete relief of joint pain syndrome, normalisation of the initially elevated level of oligomeric matrix protein in the cartilage, and no radiographic progression of OA. It was this comprehensive personalised therapy at the stage of OA manifestation that made it possible to achieve good results in managing the disease at an early stage and prevent its further progression.

Keywords: osteoarthritis, early stage, risk factors, obesity, bioimpedance analysis of body composition, chondroitin sulfate, AMBENE® CHONDRO

For citation: Bashkova IB, Busalaeva EI, Timofeeva AG. Managing osteoarthritis in the early stages of the disease. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):182–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-302>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (OA) в настоящее время признан одним из самых распространенных ревматических заболеваний. В основе OA, наряду с изменениями в синовиальной и костной ткани, лежит ухудшение состояния и нарушение функции гиалинового хряща, что в совокупности приводит к клинической манифестации болезни, ухудшению качества жизни, частой инвалидизации и последующей социальной дезадаптации. Одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования первичного OA любой локализации является избыточная масса тела [1, 2]. По прогнозам Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD), «индекс массы тела продолжит расти как линейная функция времени». В силу сохраняющейся тенденции к увеличению доли лиц, страдающих избыточной массой тела/ожирением, и повышению продолжительности жизни вряд ли стоит ожидать существенного снижения медицинского и социального бремени OA в ближайшее десятилетие [3].

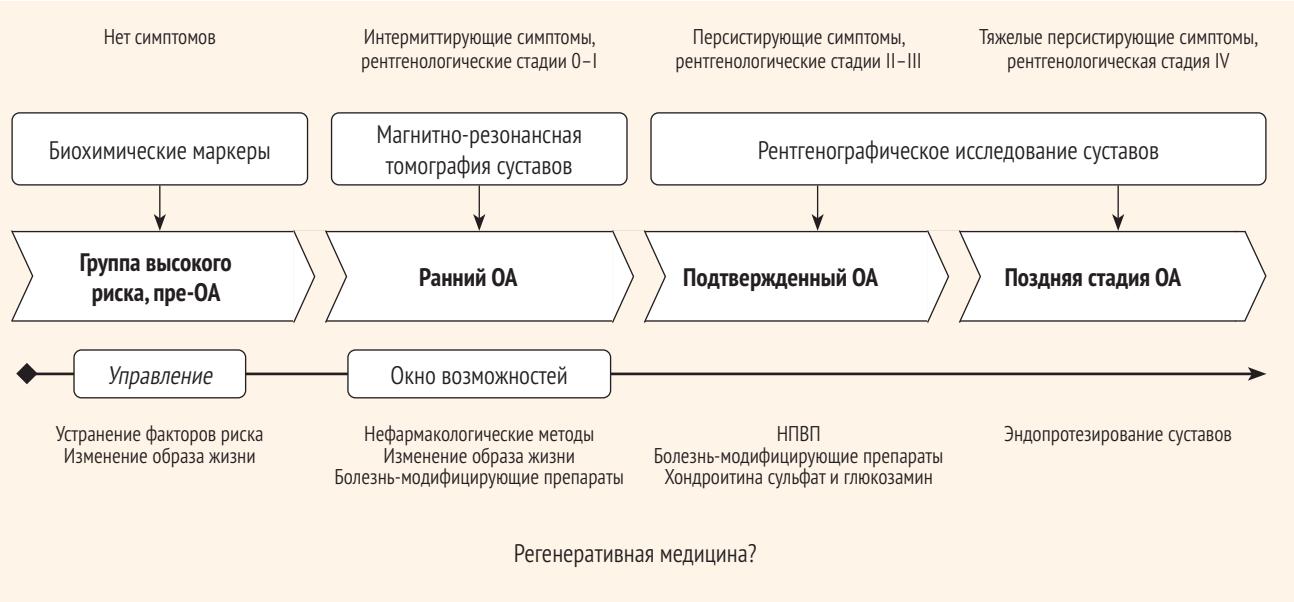
Диагностика OA по-прежнему базируется на выявлении характерных клинико-анамнестических данных, данных объективного осмотра, а также рентгенологических проявлений заболевания, что позволяет отличить OA от других воспалительных артрапатий. Совокупность таких рентгенологических признаков, как сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный остеосклероз, указывает на позднюю стадию болезни, при которой сохранение

хрящевой ткани и стратегии по изменению течения заболевания с меньшей долей вероятности окажут положительные эффекты, чем подобные терапевтические вмешательства на ранней стадии OA.

Развитие и прогрессирование OA представляет собой непрерывный процесс перехода от здорового состояния к раннему выявлению биомаркеров в жидкостях организма или субклинических признаков неблагополучия суставных тканей при неинвазивной визуализации (так называемый преостеоартрит (пре-OA)) с последующей клинической манифестацией OA (симптоматический ранний OA) [4, 5]. Последующие стадии развития заболевания (симптоматически выраженный или подтвержденный OA, а также поздняя стадия OA) не вызывают у врачей трудностей в диагностическом аспекте, но в дальнейшем ведение таких пациентов нередко становится сложной терапевтической задачей [6]. Учитывая, что прогрессирование OA занимает длительное время, можно предположить, что существует потенциальная возможность изменения естественного течения заболевания и его клинической манифестации. При раннем выявлении и терапевтическом вмешательстве развитие OA можно остановить или замедлить еще до того момента, когда произойдут необратимые структурные изменения в хрящевой ткани. В 2022 г. G.I. Im предложил схему прогрессирования OA с выделением ряда диагностических и лечебных стратегий [7], которая представлена на рисунке.

При OA в процесс может вовлекаться любой сустав, однако значительная инвалидизация связана с поражением

- **Рисунок.** Схема прогрессирования остеоартрита (адаптировано по [7])
- **Figure.** Scheme of progression of osteoarthritis (adapted from [7])



вес-несущих, в первую очередь коленных и тазобедренных, суставов. ОА является результатом длительного влияния и сложного взаимодействия генетических, эпигенетических факторов и факторов внешней среды [8, 9]. Возраст, женский пол, генетическая предрасположенность, избыточная масса тела, род занятий, изменение нагрузки на суставы, травматическое повреждение сустава – самые частые факторы, ассоциирующиеся с повышением вероятности манифестации ОА.

Естественно было бы предположить, что у молодой здоровой женщины с нормальной массой тела и без травм колена в анамнезе биологические процессы в суставах, биомеханика походки и структура внутрисуставных тканей, скорее всего, окажутся в нормальных рамках так называемого широкого «гомеостатического диапазона». Однако при регулярном ношении обуви на высоком каблуке в течение нескольких лет вероятность того, что механическое изменение может инициировать или усугубить процесс развития ОА, возрастает. Это особенно становится вероятным, если присоединяется второй фактор, такой как усугубление механического воздействия на коленные суставы при наборе массы тела, биологические изменения в период перименопаузы или структурные изменения в результате травмы сустава. Эти факторы могут способствовать уменьшению зоны гомеостаза, делая сустав более уязвимым даже при кратковременном ношении обуви на высоком каблуке. Другой пример: у молодой здоровой женщины в возрасте 25 лет при отсутствии избыточной массы тела, но с наследственной предрасположенностью к ОА, риск клинической манифестации данной суставной патологии возрастает до 50% к 65 годам. А если она получает травму коленного сустава (даже без отягощенной наследственности), то вероятность развития ОА составляет те же 50%, но к 45 годам [10]. Таким образом, если хотя бы один из компонентов выходит за пределы гомеостаза, возникает состояние высокого риска развития ОА, которое, если его не устраниТЬ, может перерастти в клинически выраженный ОА. Было бы идеальным среди практически здоровых людей выделить группу лиц с высоким риском развития ОА на стадии пре-ОА для последующей разработки профилактических и модифицирующих течения болезни методов лечения, способных на длительное удержание баланса между биологическими, механическими и структурными компонентами в суставе.

Традиционно лечение клинически манифестного ОА направлено на уменьшение боли, замедление прогрессирования заболевания, поддержание функции сустава и меняется в зависимости от стадии болезни. В последние годы все большее значение приобретает пациентоориентированный подход в лечении ОА, уделяется существенное внимание коррекции биомеханических, воспалительных и метаболических нарушений.

Так, на стадии пре-ОА основной акцент делается на устранении факторов риска и изменении образа жизни (увеличение двигательной активности с правильным чередованием нагрузки и отдыха, снижение веса при избыточной массе тела, правильное питание), активно применяются немедикаментозные методы лечения (лечебная

физкультура, физиотерапия, массаж и др.). Фармакологическая терапия на этой стадии минимальна, возможен прием фармаконутрицевтиков.

При ранней стадии ОА лидирующие позиции сохраняют немедикаментозные методы лечения, такие как регулярное выполнение программ физических упражнений, коррекция избыточной массы тела, ортезирование, физиотерапия. По-прежнему актуально изменение образа жизни. Усиливается медикаментозное лечение – обязательное включение в программу лечения болезнь-модифицирующих препаратов при ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs). Большую доказательную базу при ОА, в т. ч. на ранней стадии, имеет хондроитина сульфат, например, АМБЕНЕ® ХОНДРО, который был введен в лекарственный оборот относительно недавно и успешно прошел испытания по изучению эффективности и безопасности. Он накапливается в тканях сустава, прежде всего в хряще и синовиальной жидкости, оказывая положительное влияние на обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах, стимулирует биосинтез гликозаминогликанов и способствует восстановлению хрящевой ткани суставов, уменьшая дегенеративные изменения в них. Кроме того, хондроитина сульфат принимает участие в формировании связок. На ранних стадиях ОА замедляет процессы резорбции, происходящие в субхондрально расположенных участках кости, снижает потери кальция, тем самым ускоряя процессы регенерации костной ткани.

Возможно кратковременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Хороший эффект от лечения достигается при внутрисуставном введении в полость коленных суставов препаратов гиалуроновой кислоты, обогащенной тромбоцитами плазмы. На этом этапе возможно применение протеза синовиальной жидкости, например, АМБЕНЕ® ВИСКО, который представляет собой раствор натриевой соли гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает вязкость и эластичность синовиальной жидкости. Вводится внутрисуставно, подвергается локальным преобразованиям, оказывая смазывающее действие, предотвращает трение суставных поверхностей, что позволяет устраниТЬ болевые ощущения и воспаление, обеспечивает подвижность, имеет амортизационные способности (гасит внешние удары, защищая компоненты сустава от повреждения). Продолжительность терапевтического эффекта – до 6 мес. и более.

В случае персистирующих симптомов ОА (стадия умеренно выраженного ОА) все чаще прибегают к использованию НПВП, при вторичном синовите коленного сустава возможно введение в полость коленного сустава локальных глюкокортикоидов. Самым важным на этой стадии является продолжение регулярной, адекватной терапии болезнь-модифицирующими препаратами (хондроитина сульфат и/или соли глюкозамина, или неомыляемые соединения авокадо и сои, или диацерин, или биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, или гликозаминогликан-пептидный комплекс), имеющими разные лекарственные формы: инъекционные для внутримышечного и внутрисуставного введения, для перорального

приема (таблетки, капсулы, порошки), для местного применения (мазь, крем). Для повышения биодоступности и более быстрого начала действия DMOADs применяются parenteralные формы. Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (АМБЕНЕ® БИО) – инновационный отечественный препарат, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии, содержит комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка. Препарат вводится в объеме 2,0 мл глубоко внутримышечно через день, на курс – 10 инъекций. Повторный курс рекомендуется повторять через 6 мес. Короткий курс терапии способствует приверженности к лечению [11]. Имеются исследования, подтверждающие эффективность АМБЕНЕ® БИО при ОА крупных суставов, при этом удается достичь не только клинического улучшения (уменьшение выраженности суставного болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов), но и снижения суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза [12, 13].

Возможно применение препаратов из группы DMOADs в виде так называемой стер-терапии. Например, начать терапию с внутримышечного введения АМБЕНЕ® БИО (10 инъекций), затем продолжить прием АМБЕНЕ® ХОНДРО в капсулах 1 000 мг/сут в 2 приема в течение 6 мес.

Медикаментозная терапия ОА проводится в неразрывном тандеме с нефармакологическими методами лечения.

В случае *поздней стадии ОА* консервативное лечение часто становится недостаточно эффективным. Показано хирургическое вмешательство – эндопротезирование сустава, которое позволяет восстановить функцию и значительно улучшить качество жизни. Перед операцией и после нее важна реабилитация, лечебная физкультура, физиотерапия для восстановления подвижности и мышечного корсета, коррекция избыточной массы тела.

Определение биологических, механических и структурных маркеров ОА у конкретного пациента может позволить составить персонализированный план профилактического лечения, чтобы отсрочить развитие или предотвратить прогрессирование ОА.

Для подтверждения вышесказанного приведем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 52 лет, преподаватель высшей школы, в последние два года наблюдается в Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары).

Первые жалобы на боли в области левого коленного сустава появились в январе 2023 г. Боль носила диффузный характер, преимущественно возникала после физической нагрузки или при ходьбе по лестнице, купировалась после отдыха. По утрам в момент пробуждения в межфаланговых суставах кистей и коленных суставах ощущалась кратковременная скованность. Стало заметным, что первый палец правой стопы отклоняется в латеральную сторону, изменяя позицию остальных пальцев, а по

внутреннему краю стопы формируется костная «шишка». Подобные изменения стали причиной отказа от ношения обуви на высоком каблуке. Появление суставного синдрома пациентка связала с наступлением менопаузы 2 года назад, избыточной массой тела и отягощенной наследственностью (ее матери в возрасте 65 лет было проведено эндопротезирование обоих коленных суставов). Она была крайне обеспокоена тем, что «ее ждет та же участь, что замена сустава неизбежна». В этой связи предприняла попытку самостоятельно снизить массу тела. Стала регулярно посещать тренажерный зал (занятия на беговой дорожке, приседания с отягощением), практиковала частые спуски и подъемы по лестнице, и в апреле 2023 г., из-за усиления болей в области левого коленного сустава, суставах кистей, появления болей в области наружных мышцелков плечевых костей, была вынуждена обратиться к травматологу-ортопеду.

Выполнена рентгенограмма левого коленного сустава в двух проекциях, выявлено сужение медиальной суставной щели до 5 мм, незначительные краевые костные разрастания в области мышцелков сочленяющихся костей и полюсов надколенника, что соответствовало рентгенологической стадии левостороннего гонартроза I по классификации Келлгрена – Лоуренса. При проведении ультразвукового исследования локтевых суставов был обнаружен латеральный эпикондилит плечевых костей. Пациентке было рекомендовано снизить избыточную массу тела (при росте 156 см исходная масса тела составила 101 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 41,5 кг/м²), а также были назначены двухнедельный курс приема НПВП, проведение сеансов физиотерапии и введение обогащенной тромбоцитами плазмы в полость левого коленного сустава. От локальной внутрисуставной терапии больная отказалась. Учитывая полиартрический характер поражения, пациентка была направлена на консультацию к ревматологу для исключения дебюта ревматического заболевания.

При проведении физикального осмотра в июне 2023 г. были выявлены абдоминальное ожирение (окружность талии 116 см, индекс «талия/бедра» составил 0,91), болезненность при пальпации в области межфаланговых суставов кистей и медиальной щели левого коленного сустава, отрицательный тест поперечного сжатия кистей, легкая крепитация при пассивных движениях в коленных суставах, комбинированное плоскостопие. Интенсивность болей в левом коленном суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при движении составила 45 мм.

По данным лабораторного исследования: скорость оседания эритроцитов 15 мм/ч, С-реактивный белок 6,8 мг/л, аланинаминотрансфераза 38 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 31 Ед/л, щелочная фосфатаза 137 Ед/л, креатинин 61 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,8%, общий холестерин 5,84 ммоль/л, гиперлипопротеинемия II A типа, витамин 25(OH)D 32,8 нг/мл, тиреотропный гормон 2,06 мкМЕ/мл, свободный тироксин 9,92 пмоль/л. Иммунологических данных, подтверждающих дебют иммуновоспалительного ревматического заболевания, получено не было. На рентгенограмме суставов кистей в прямой проекции отмечалось незначительное

уменьшение суставной щели в области 2–3-го дистальных межфаланговых суставов кистей; на рентгенограмме суставов стоп – невыраженное сужение суставной щели в области первых плюснефаланговых суставов и небольшая вальгусная девиация первых пальцев, больше справа, формирующиеся остеофиты по краям суставной поверхности головки первой плюсневой кости.

Учитывая интенсивные занятия в тренажерном зале в последние 2 мес., пациентке для исключения травматического повреждения менисков, связок, сухожилий было предложено проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) левого коленного сустава, выявившее небольшое снижение объема суставного хряща, очаговые дефекты хрящевой ткани, единичные мелкие остеофиты при целостности сухожильно-связочного аппарата и менисков, что было расценено как начальные проявления ОА коленного сустава и могло соответствовать ранней стадии заболевания. Определена концентрация олигомерного матрикского белка хряща (Cartilage Oligomeric Matrix Protein, COMP) в крови, уровень которого на старте терапии составил 1 456,2 нг/мл (в норме – до 1 000 нг/мл).

Таким образом, диагностирован первичный ОА с вовлечением коленных суставов рентгенологической стадии I, дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, первых плюснефаланговых суставов; комбинированное плоскостопие; первичное ожирение степени III (по классификации ВОЗ), абдоминальное ожирение.

Пациентке были даны рекомендации по регулярному выполнению физических упражнений, подобранных врачом-реабилитологом центра, индивидуальному ортезированию стоп, коррекции массы тела (ИМТ 41,5 кг/м²). Для формирования стиля правильного питания направлена на консультацию к врачу-диетологу. От перорального приема НПВП пациентка решила воздержаться. Назначен хондроитина сульфат (АМБЕНЕ[®] ХОНДРО) в дозе 1 000 мг/сут

в 2 приема, рекомендованная продолжительность первого курса приема – не менее 6 мес.

Первичная консультация врача-диетолога состоялась в июле 2023 г. Пациентка предъявляла жалобы на набор массы тела, утреннюю слабость, сонливость в течение дня (в отсутствие анемии, латентного дефицита железа, гормонального дисбаланса со стороны щитовидной железы), быструю утомляемость, нарушение сна. Увеличение веса началось после первой беременности и в последующем прогрессировало, несмотря на неоднократные попытки его снижения в течение жизни. После наступления менопаузы стала отмечать ежегодную прибавку в массе тела на 5 кг, считала, что «увеличение веса – это наследственное состояние, поскольку ее мама также страдала ожирением».

По данным пищевого дневника, рацион характеризовался выраженным дефицитом белка (суточное потребление составляло 20–30 г), регулярным употреблением колбас, майонеза, изделий с добавленным сахаром, сладких напитков. Не соблюдался режим питания: первый прием пищи – спустя 3–4 часа после пробуждения, в течение дня чаще всего был только один основной прием пищи, и то в вечернее время. Отсутствие аппетита в утренние часы компенсировалось появлением выраженного чувства голода во второй половине дня, что сопровождалось эмоциональным и поведенческим перееданием. Также пациентка отмечала социальное давление в коллективе (чапития со сладостями). Овощи в рационе питания были не чаще 2–3 раз в неделю, крупы – 4–5 раз в месяц.

Проведен биоимпедансный анализ оценки состава тела (ABC-01 «МЕДАСС»), результат которого (данные июля 2023 г.) представлен в таблице.

Совместно с диетологом была начата работа над формированием стиля правильного питания и пищевого поведения. За первые 2 мес. наблюдения было достигнуто

● **Таблица.** Биоимпедансный анализ оценки состава тела пациентки 52 лет

● **Table.** Bioimpedance analysis for body composition assessment in a 52-year-old female patient

Показатель, единицы измерения	Даты проведения исследования				
	Июль 2023 г.	Сентябрь 2023 г.	Февраль 2024 г.	Апрель 2024 г.	Декабрь 2024 г.
Масса тела, кг	101	93	78	78	78
ИМТ, кг/м ²	41,5	38,2	32,1	32,1	32,1
Окружность талии, см	116	112	103	98	101
Окружность бедер, см	128	124	113	113	108
Фазовый угол, градусы	5,7	5,9	5,5	5,6	5,5
Жировая масса, кг	49,6	44,6	32,8	31,3	31,3
Тощая масса, кг	51,4	48,4	45,2	46,7	46,7
Скелетно-мышечная масса, кг	20,4	18,9	18,1	19,3	19,2
Общая жидкость, кг	37,6	35,4	33,1	34,2	34,2
Внеклеточная жидкость, кг	16,3	15,2	13,9	14,5	14,4
Удельный обмен, ккал/м ²	744,8	757,3	775,7	791,9	788,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

снижение массы тела на 8 кг, в том числе жировой массы – на 4,9 кг (см. таблицу). В связи со снижением мышечной массы тела была дополнительно пересчитана белковая потребность и проведена коррекция рациона питания с акцентом на сохранение мышечной массы.

На фоне соблюдения немедикаментозных рекомендаций больная продолжила принимать хондроитина сульфат (АМБЕНЕ® ХОНДРО) 1 000 мг/сут на протяжении 6 мес., по окончании которых она отметила выраженное клиническое улучшение – полностью купировались боли в коленных суставах и суставах кистей, переносимость препарата была удовлетворительной. На очередном контрольном визите у врача-диетолога в феврале 2024 г. зафиксировано общее снижение массы тела на 23 кг (на 23% от исходной массы тела). В связи с быстрым снижением массы тела было принято решение о фиксации достигнутого результата в течение последующего года.

По результатам контрольного биоимпедансного анализа, проведенного в апреле 2024 г. (см. таблицу), подтверждалось сохранение массы тела на уровне 78 кг, при этом было отмечено перераспределение состава тела. Так, жировая масса уменьшилась еще на 1,5 кг, а скелетно-мышечная масса возросла на 1,2 кг. Также произошло восстановление части активной клеточной массы, а удельный основной обмен продолжил расти. Физическая активность не сопровождалась появлением болей в суставах, утренняя скованность отсутствовала. Совместно с врачом-ревматологом в апреле 2024 г. было принято решение об инициации повторного курса терапии хондроитина сульфатом (АМБЕНЕ® ХОНДРО) в дозе 1 000 мг/сут сроком не менее 4 мес.

Контрольное обследование у врача-диетолога в декабре 2024 г. продемонстрировало стабильные показатели массы тела (78 кг) и сохранение достигнутых изменений состава тела (см. таблицу). Жировая ткань и мышечная масса оставались на уровне предыдущего контроля. Контролируемые биохимические показатели оставались в пределах лабораторных референсных значений. Проведение контрольной рентгенограммы коленных суставов спустя 1,5 года не выявило явных признаков прогрессирования ОА. Наблюдалось снижение исходного повышенного уровня СОМР до 789,8 нг/мл. Пациентке было рекомендовано проведение регулярных длительных курсов пероральной терапии хондроитина сульфатом в дозе 1 000 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении представлен случай развития ОА у пациентки с сочетанием нескольких факторов, способствующих его манифестации. C.R. Chu и T.P. Andriacchi высказали предположение, что не отдельные факторы становятся триггером развития ОА, а, скорее, постоянно меняющийся баланс *биологических* (факторы, определяющие клеточный метаболизм, уровень системного и локального воспаления, генетическая предрасположенность), *механических* (от факторов, оказывающих механическое воздействие на клетку, до биомеханики на

организменном уровне) и *структурных* (факторы, влияющие на положение суставов, изменения в костной ткани, морфологию хрящей и свойства связок) факторов во времени в конечном счете определяет, будет ли «здоровье» сустава поддерживаться или сустав перейдет в состояние высокого риска развития ОА с дальнейшей трансформацией в клинически выраженный структурно необратимый ОА [14].

В описываемом случае женский пол, отягощенная наследственность, ожирение, менопауза, длительное ношение обуви на высоком каблуке, изменение сводов стопы (плоскостопие), нерациональные интенсивные спортивные нагрузки привели к манифестации ОА. Анализируя выделенную совокупность факторов риска развития заболевания, следует признать, что ожирение явилось «дирижером в данном оркестре».

Показано, что риск возникновения ОА коленных суставов у лиц с ИМТ более 30 кг/м² возрастает в 7–8 раз. При увеличении массы тела на каждый килограмм наблюдается повышение вероятности развития ОА коленных суставов на 9–13% [1]. Повышение ИМТ на каждые 5 единиц приводило к возрастанию риска развития гонартроза на 35% [15]. При этом имеет значение не только влияние избыточной массы тела на костно-суставную систему во второй половине жизни, но и динамика веса в молодом возрасте. Так, в исследовании, в котором оценивалась взаимосвязь между изменением массы тела и развитием ОА у 7 392 человек в возрасте старше 50 лет, наблюдавшихся в течение как минимум 25 лет, было убедительно продемонстрировано, что лица, которые поддерживали нормальный вес в течение жизни, имели меньший риск развития ОА [16]. Риск манифестации ОА оказался самым высоким среди тех лиц, которые страдали ожирением как в молодом, так и в старшем возрасте. При этом A. Cui et al. подчеркнули, что лица, страдавшие ожирением в возрасте 25–35 лет и снизившие массу тела во второй половине жизни, также были подвержены более высокому риску развития ОА по сравнению с лицами с нормальной массой тела в течение жизни [16]. У нашей пациентки увеличение веса началось еще в молодости (после первой беременности) и в последующем прогрессировало, несмотря на неоднократные попытки похудения. После наступления менопаузы она стала отмечать ежегодную прибавку в массе тела на 5 кг. И если в молодом возрасте увеличение веса происходит в основном за счет накопления жировой массы [17], то в зрелом возрасте – не только за счет увеличения жировой массы тела, но и вследствие уменьшения мышечной массы [18].

Избыточная масса тела приводит к нарушению баланса биологических (повышенная выработка провоспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, локальное воспаление в синовиальной ткани), механических (снижение стабильности суставов из-за мышечной силы) и структурных (уменьшение мышечной ткани, дисфункция сухожильно-связочного аппарата) факторов, в отдельности и в совокупности способствующих развитию ОА [19, 20]. В этой связи становится актуальной рекомендация по снижению избыточной массы

тела у больных ОА, что может привести к уменьшению выработки провоспалительных и катаболических медиаторов, торможению структурных изменений, происходящих в тканях сустава, а также к улучшению качества жизни пациента за счет уменьшения боли и расширения функциональной активности суставов [21].

В описываемом случае у пациентки имелось морбидное ожирение с ИМТ 41,5 кг/м². Попытки самостоятельного снижения массы тела с посещением тренажерного зала и нерациональная нагрузка на пораженные суставы закономерно спровоцировали обострение ОА, что еще раз доказывает необходимость консультации специалиста по физической реабилитации (инструктора-методиста лечебной физкультуры) для повышения качества лечения ОА [22]. Наиболее эффективная стратегия снижения веса включает оптимизацию рациона питания в сочетании с занятиями лечебной физкультурой. В данном случае у пациентки имелось несбалансированное питание с выраженным дефицитом белка, нарушенный режим питания с эмоциогенным и поведенческим перееданием. Работа диетолога позволила не только изменить пищевые привычки, но и сохранить мышечную массу при уменьшении объема жировой ткани, повысить активность удельного основного обмена, что подтверждалось данными биоимпедансного анализа оценки состава тела.

Наряду с изменением образа жизни и нефармакологическими методами, больная принимала хондроитина сульфат (АМБЕНЕ® ХОНДРО) 1 000 мг/сут. Хондроитина сульфат представляет собой важный компонент соединительной ткани, выполняющий обменные и биомеханические функции, влияя практически на все звенья патогенеза ОА [23].

Применение хондроитина сульфата при ОА имеет большую доказательную базу. В частности, его клиническая эффективность в отношении уменьшения болевого синдрома, улучшения функционального состояния суставов доказана во многих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных за последние два десятилетия [24–28]. Уменьшение интенсивности боли в суставах и увеличение подвижности в них позволяют существенно облегчить симптомы заболевания и снизить потребность или полностью отказаться от приема НПВП, что в случае выраженной коморбидности у больного ОА способствует снижению рисков дальнейшего поражения таких жизненно важных органов, как сердце, сосуды, почки, печень, желудочно-кишечный тракт. В подтверждение этому также добавим, что испанские исследователи разработали вероятностную экономическую модель, позволяющую оценить влияние на здоровье (снижение токсичности НПВП при применении хондроитина сульфата) и экономический эффект (экономия за счет снижения токсичности) от включения в схему лечения ОА коленных суставов хондроитина сульфата, способствующего снижению риска развития нежелательных явлений. Благодаря лучшей переносимости хондроитина сульфата за 3 года у пациентов с ОА удалось бы избежать в общей сложности 58 158 гастроинтестинальных осложнений различной степени тяжести,

204 случаев развития ишемической болезни сердца, 1 089 случаев острого повреждения почек и 733 случаев хронической болезни почек. С учетом стоимости лекарств трехлетняя экономия для Национальной службы здравоохранения составила бы 21,8 [12,7; 29,5] млн евро [29].

В ряде экспериментальных работ было показано, что применение хондроитина сульфата способствует снижению массы тела, что является дополнительным «бонусом» для пациентов с ожирением и ОА [30–32].

При нарастании объема адипоцитов наблюдается повышенная выработка таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вероятно, вследствие того, что у пациентов с ожирением макрофаги жировой ткани переключаются с противовоспалительного фенотипа M2 на провоспалительный M1 [33]. Не лишним будет напомнить, что ключевую роль в патогенезе ОА играет ИЛ-1 β , под влиянием которого хондроциты синтезируют большое количество матриксных металлопротеиназ, разрушающих коллаген и протеогликаны хряща [21]. Кроме того, ИЛ-1 β через стимуляцию образования активных форм кислорода и подавление антиоксидантной защиты вызывает прямое окислительное повреждение суставного хряща, усиливая воспаление и катаболизм, что также приводит к прогрессированию дегенеративных изменений в суставе. Было показано, что пероральный хондроитина сульфат оказывает противовоспалительное действие, в том числе тормозит процессы, зависимые от ИЛ-1 β , которые способствуют повреждению матрикса суставного хряща и апоптозу хондроцитов. Он подавляет активацию сигнальных путей, связанных с ИЛ-1 β , что снижает транслокацию в ядро хондроцита универсального фактора транскрипции NF-кВ (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ключевого регулятора воспаления [34]. В результате уменьшается синтез ферментов, разрушающих хрящ (металлопротеиназ, катепсина B и лейкоцитарной эластазы), и снижается катаболическая активность хондроцитов.

Стабильная концентрация хондроитина сульфата в системном кровотоке достигается через 3–4 дня от начала приема, однако клинический эффект проявляется через 8–12 нед. терапии. Рекомендуемая продолжительность начального курса лечения – 6 мес. Терапевтический эффект сохраняется достаточно продолжительное время после его завершения. Курсы лечения пероральным хондроитина сульфатом целесообразно повторять регулярно, продолжительность повторных курсов устанавливается индивидуально в каждом конкретном случае. Одно из достоинств хондроитина сульфата – при длительном приеме он способствует улучшению альгофункциональных показателей ОА, имея при этом очень низкий риск токсичности, что подтверждается результатами недавно проведенного метаанализа, продемонстрировавшего его хорошую переносимость [35]. Хондроитина сульфат переносится лучше, чем неселективные НПВП и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, с точки зрения воздействия на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и почки. Благоприятный профиль

безопасности хондроитина сульфата позволяет его рекомендовать не только пациентам с ОА среднего возраста (как в нашем случае), но и пожилым пациентам с выраженной коморбидностью.

Пациентка получала хондроитина сульфат (АМБЕНЕ® ХОНДРО) по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день в течение 6 мес. (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата¹). При пероральном приеме АМБЕНЕ® ХОНДРО препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, до 90% от принятой дозы. Логично было предположить, что метаболиты хондроитина сульфата с более низкой молекулярной массой будут эффективнее всасываться в желудочно-кишечном тракте, что будет способствовать повышению его биодоступности в организме. После абсорбции хондроитина сульфат и его метаболиты достигают синовиальной жидкости и суставных хрящей, где происходит процесс их кумуляции. Терапевтический эффект сохраняется до 5 мес. в зависимости от стадии, активности и локализации патологического процесса [36].

В описываемом случае комплексное применение немедикаментозных методов, изменение стиля питания и формирование правильного пищевого поведения в сочетании с длительным курсовым применением перорального хондроитина сульфата (АМБЕНЕ® ХОНДРО) не только привели к клиническому улучшению (полное купирование болевого синдрома), но и позволили приостановить прогрессирование ОА (контрольное рентгенологическое исследование коленных суставов через 1,5 года не выявило признаков прогрессирования заболевания). Уровень СОМР (маркера, отражающего изменения состояния матрикса хряща, сывороточный уровень которого коррелирует с деградацией суставного хряща [37]) снизился до нормальных значений.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АМБЕНЕ® ХОНДРО. Рег. уд. №: ЛП-№(007571)-(РГ-РУ). Режим доступа: https://grls.minszdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=96eefe2b-9176-4872-84d5-3a35b5bb0a7d.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное выявление и диагностика ОА на ранней стадии в рамках первичной медико-санитарной помощи позволит медицинским работникам заблаговременно и существенно снизить уровень заболеваемости за счет надлежащего лечения, включающего информирование пациента о сути его заболевания, физические упражнения и контроль массы тела (при необходимости), а также устранение факторов риска прогрессирования болезни, связанных с образом жизни. Включение в комплексную терапию перорального хондроитина сульфата (АМБЕНЕ® ХОНДРО) повышает эффективность немедикаментозных мероприятий, позволяет замедлить клиническую манифестиацию заболевания.

Учитывая, что развитие и прогрессирование ОА представляет собой непрерывный процесс, на последующих этапах его развития возможно использование линейки препаратов АМБЕНЕ®. На стадии подтвержденного ОА – АМБЕНЕ® БИО курсами по 10 внутримышечных инъекций с интервалом в 6 мес. Не менее эффективным при локализованной форме ОА на ранней стадии и стадии умеренно выраженных изменений будет внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (АМБЕНЕ® ВИСКО). При персистировании клинических симптомов ОА более оправданной будет степ-терапия: внутримышечные инъекции АМБЕНЕ® БИО (10 инъекций) с последующим переходом на пероральный прием АМБЕНЕ® ХОНДРО в дозе 1 000 мг/сут, разделенной на 2 приема, в течение 6 мес. На поздней стадии ОА в период ожидания эндопротезирования пораженного сустава для поддержания адекватного функционального состояния контралатерального сустава показано введение протеза синовиальной жидкости (АМБЕНЕ® ВИСКО).



Поступила / Received 11.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2025

Принята в печать / Accepted 15.07.2025

Список литературы / References

- Стрекова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):542–552. Режим доступа: <https://rsp.mediator-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.mediator-press.net/rsp/article/view/2131/1357>.
- Puntillo F, Giglio M, Corriero A, Coaccioli S, Fornasari DMM, Iolascon G et al. Unraveling the joints: a narrative review of osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(15):4080–4104. https://doi.org/10.26355/eurrev_202408_36659.
- Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Имаева АЭ, Концевая АВ, Муромцева ГА и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaea AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
- Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, Englund M, Luyten FP. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):621–632. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00673-4>.
- Chu CR, Hochberg M, White D, Rodeo S, Huard J, Shapiro S et al. Transformative approaches for effective clinical trials to reduce the dis-
- ease burden of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;71:152652. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2025.152652>.
- 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>.
Bashkova IB, Busalaeva EI. Opportunities for optimizing therapy in the metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(3):134–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-117>.
- Im GI. The Concept of Early Osteoarthritis and Its Significance in Regenerative Medicine. *Tissue Eng Regen Med*. 2022;19(3):431–436. <https://doi.org/10.1007/s13770-022-00436-6>.
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennojaya Revmatologija*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):196–206. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>.
- Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017;52(6):491–496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>.

11. Башкова ИБ, Бусалаева ЕИ. Сложности в лечении первичного остеоартиита. *Медицинский совет*. 2023;17(3):147–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.
Bashkova IB, Busalaeva EI. Difficulties in the treatment of primary osteoarthritis. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.
12. 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>.
13. Меньшикова ИВ, Сороцкая ВИ. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечящий врач*. 2021;4(24):66–71. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.14.17.012>.
Menshikova IV, Sorotskaya VN. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechashchi Vrach*. 2021;4(24):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.14.17.012>.
14. Chu CR, Andriacchi TP. Dance between biology, mechanics, and structure: A systems-based approach to developing osteoarthritis prevention strategies. *J Orthop Res*. 2015;33(7):939–947. <https://doi.org/10.1002/jor.22817>.
15. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):291–297. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.015>.
16. Cui A, Zhang J, Deng H, Wei X, Zhuang Y, Wang H. Weight change patterns across adulthood are associated with the risk of osteoarthritis: a population-based study. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):138. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02792-w>.
17. Kim MN, Lo CH, Corey KE, Liu PH, Ma W, Zhang X et al. Weight gain during early adulthood, trajectory of body shape and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study among women. *Metabolism*. 2020;113:154398. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154398>.
18. Junno JA, Niskanen M, Maijanen H, Holt B, Sladek V, Niinimäki S, Berner M. The effect of age and body composition on body mass estimation of males using the stature/bi-iliac method. *J Hum Evol*. 2018;115:122–129. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2017.10.006>.
19. Sampath SIP, 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>.
20. Zhang X, Pan X, Deng L, Fu W. Relationship between Knee Muscle Strength and Fat/Muscle Mass in Elderly Women with Knee Osteoarthritis Based on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):573. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020573>.
21. Трошина ЕА, Паневин ТС, Брискман ТД. Роль ожирения в развитии и прогрессировании остеоартрита: влияние медикаментозных и хирургических методов лечения ожирения на течение воспалительных заболеваний суставов. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):449–454. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.05.202320>.
Troshina EA, Panevin TS, Briskman TD. The role of obesity in the development and progression of osteoarthritis: the influence of medical and surgical therapies for obesity on the course of inflammatory arthritis: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(5):449–454. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.05.202320>.
22. Lawford BJ, Master H, Larsen JB, Bartholdy C, Corrigan P, Ginnerup-Nielsen E et al. What should a toolkit to aid the delivery of therapeutic exercise for hip and knee osteoarthritis look like? Qualitative analysis of an international survey of 318 researchers, clinicians, and consumers by the OARSI Rehabilitation Discussion Group. *Musculoskeletal Care*. 2023;21(2):545–555. <https://doi.org/10.1002/msc.1732>.
23. 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>.
24. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD005614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>.
25. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):779–786. <https://doi.org/10.1002/art.20867>.
26. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):524–533. <https://doi.org/10.1002/art.24255>.
27. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl. 1):S28–S31. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.016>.
28. Railhc JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1347–1357. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2224-4>.
29. Rubio-Terrés C, Bernad Pineda M, Herrero M, Nieto C, Rubio-Rodríguez D. Analysis of the Health and Budgetary Impact of Chondroitin Sulfate Prescription in the Treatment of Knee Osteoarthritis Compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:505–514. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S265994>.
30. Shen Q, Qi X, Liu Y, Yang Z, Hu C, Zhao L et al. Anti-obesity and gut microbiota modulation effects of chondroitin sulfate on obese mice induced by high-fat diet. *Int J Biol Macromol*. 2025;298:139968. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139968>.
31. Gao R, Qi Z, Lin J, Wang G, Chen G, Yuan L et al. Chondroitin sulfate alleviated obesity by modulating gut microbiota and liver metabolome in high-fat-diet-induced obese mice. *J Agric Food Chem*. 2023;71(24):9419–9428. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02642>.
32. Rondanelli M, Miraglia N, Putignano P, Peroni G, Faliva MA, Naso M et al. Short- and Long-Term Effectiveness of Supplementation with Non-Animal Chondroitin Sulphate on Inflammation, Oxidative Stress and Functional Status in Obese Subjects with Moderate Knee Osteoarthritis before and after Physical Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants*. 2020;9(12):1241. <https://doi.org/10.3390/antiox9121241>.
33. Manferdini C, Paolella F, Gabusi E, Gambari L, Piacentini A, Filardo G et al. Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE2: in vitro evaluation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(7):1161–1171. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.011>.
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Стандартизованные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология*. 2021;15(1):136–143. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.
Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Standardised forms of chondroitin sulfate as a pathogenetic treatment of osteoarthritis in the context of post-genomic studies. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(1):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.
35. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65–99. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00662-z>.
36. Комаров АН. Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением стенд-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2022;5(21–24). Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartoza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_mehgpristupnyy_periodes_s_primeneniem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/.
Komarov AN. Complex therapy of spondyloarthrosis during rehabilitation of patients with dorsopathies in the attack-free interval using step therapy with serial forms of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2022;5(21–24). (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartoza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_mehgpristupnyy_periodes_s_primeneniem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/.
37. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ. Сравнительный анализ уровня олигомерного матричного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(2):83–86. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vskwad>.
Starodubtseva IA, Vasilieva LV. The comparative analysis of level of oligomeric matrix protein of cartilage in blood serum of patients with diseases of musculo-skeletal system. *Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(2):83–86. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vskwad>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева, А.Г. Тимофеева**

Концепция и дизайн исследования – **И.Б. Башкова**

Написание текста – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева, А.Г. Тимофеева**

Сбор и обработка материала – **И.Б. Башкова, А.Г. Тимофеева**

Обзор литературы – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева**

Анализ материала – **Е.И. Бусалаева, А.Г. Тимофеева**

Статистическая обработка – **И.Б. Башкова**

Редактирование – **Е.И. Бусалаева**

Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева, А.Г. Тимофеева**

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva, Alina G. Timofeeva

Study concept and design – Inna B. Bashkova

Text development – Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva, Alina G. Timofeeva

Collection and processing of material – Inna B. Bashkova, Alina G. Timofeeva

Literature review – Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva

Material analysis – Elena I. Busalaeva, Alina G. Timofeeva

Statistical processing – Inna B. Bashkova

Editing – Elena I. Busalaeva

Approval of the final version of the article – Inna B. Bashkova, Elena I. Busalaeva, Alina G. Timofeeva

Согласие пациента 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 общеврачебной практики, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; busa-elena@yandex.ru

Тимофеева Алина Геннадьевна, врач-диетолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; timalilya@mail.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 General Medical Practice, Institute for Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespele St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; busa-elena@yandex.ru

Alina G. Timofeeva, Dietologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; timalilya@mail.ru

Изменение параметров костной ткани и показателя боли в поясничном отделе позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом

П.С. Коваленко, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

И.С. Дыдыкина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

А.В. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>, smirale@mail.ru

С.И. Глухова, <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>, sveglukhova@yandex.ru

Е.Л. Насонов, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>, elnasonov@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Введение. Изменения качественных и количественных параметров костной ткани, структуры и плотности позвонков, межпозвонковых дисков влияют на выраженность боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП). Боль в ПОП при ревматоидном артите (РА) встречается реже, чем в популяции и ассоциируется с низкой функциональной активностью и более высокими показателями боли в целом.

Цель. Изучение изменений параметров костной ткани и показателя боли в ПОП у больных РА при длительном проспективном наблюдении.

Материалы и методы. В проспективное многолетнее когортное исследование включена 151 женщина с РА в возрасте $53,9 \pm 9,2$ года, с длительностью наблюдения $9,7 \pm 1,7$ года, с рецидивирующей болью в ПОП с $53,6 \pm 12,2$ года, которую оценивали по ВАШ (мм). Всем пациентам исходно и в динамике проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование ПОП.

Результаты. Δ минеральной плотности костей (МПК) в L1–L4 составила $-0,75\%$, в шейке бедра (ШБ) – $-8,6\%$, в общее бедро – $-5,3\%$. При рентгеноморфометрии у 4 (2,6%) человек выявлено появление или усиление исходной деформации (переломов) позвонков в ПОП без увеличения МПК в L1–L4. Дегенеративные изменения увеличились во всех анализируемых сегментах ПОП. Увеличилось число больных с болью в ПОП с 77 (51%) до 101 (67%) человека, интенсивность боли была 47 ± 21 балл, стала 51 ± 19 баллов.

Выводы. При многолетнем наблюдении выявлена стабилизация МПК в L1–L4; у пациентов моложе 55 лет отмечено снижение, а у пациентов старше 55 лет – увеличение МПК. Установлена связь между увеличением МПК в L1–L4 и дегенеративными изменениями в ПОП. Выраженная боль в ПОП коррелировала с возрастом, суточной дозой глюкокортикоидов, активностью РА по DAS-28, оценкой состояния здоровья, дегенеративными изменениями в динамике в сегментах L2–L3, L3–L4, L4–L5.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, проспективное многолетнее наблюдение, боль в поясничном отделе позвоночника, переломы позвонков, рентгеноморфометрия, денситометрия, дегенеративные изменения позвонков

Для цитирования: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Изменение параметров костной ткани и показателя боли в поясничном отделе позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом. *Медицинский совет*. 2025;19(12):192–198. <https://doi.org/10.21518/ms2025-307>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in bone tissue parameters and pain index in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis

Polina S. Kovalenko, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Irina S. Dydykina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Alexander V. Smirnov, <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>, smirale@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>, sveglukhova@yandex.ru

Evgeny L. Nasonov, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>, elnasonov@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Changes in the qualitative and quantitative parameters of bone tissue, the structure and density of the vertebrae, and intervertebral discs affect the severity of pain in the lumbar spine (LS). Pain in the LS in RA is less common than in the population and is associated with low functional activity and higher pain rates in general.

Aim. To study changes in bone tissue parameters and pain index in the pelvic floor in patients with RA during long-term prospective observation.

Materials and methods. The prospective multi-year cohort study included 151 women with RA aged 53.9 ± 9.2 years, with a follow-up period of 9.7 ± 1.7 years, with recurrence of pain in the pelvic area from 53.6 ± 12.2 years, which was assessed using the VAS scale (mm). All patients underwent clinical, laboratory and radiological examination of the pelvic area at baseline and over time.

Results. Δ BMD in L1-L4 was -0.75% , in the SB – -8.6% , in the total hip – -5.3% . X-ray morphometry revealed the appearance or increase of the initial deformation (fractures) of the vertebrae in the POP without an increase in BMD in L1-L4 in 4 (2.6%) people. Degenerative changes increased in all analyzed segments of the POP. The number of patients with pain in the POP increased from 77 (51%) to 101 (67%) people, the pain intensity was 47 ± 21 points, became 51 ± 19 points.

Conclusions. Long-term observation revealed stabilization of BMD in L1-L4; in patients younger than 55 years, a decrease was noted, and in patients older than 55 years, an increase in BMD. A relationship was established between the increase in BMD in L1-L4 and degenerative changes in the PP. Severe pain in the PP correlated with age, daily dose of glucocorticoids, RA activity according to DAS-28, health status assessment, and degenerative changes in the dynamics of the L2-L3, L3-L4, L4-L5 segments.

Keywords: rheumatoid arthritis, prospective long-term observation, lumbar spine pain, vertebral fractures, X-ray morphometry, densitometry, degenerative changes in the vertebrae

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SI, Nasonov EL. Changes in bone tissue parameters and pain index in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(12):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-307>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, сопровождается эрозивно-деструктивным полиартритом, локальной (периартикулярной) и генерализованной потерей костной ткани вследствие нарушений в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. Патологическая активация Т- и В-лимфоцитов ассоциируется с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией остеокластов, вызывающих резорбцию и деструкцию кости, снижение минеральной плотности (МПК), нарушение микроархитектоники, развитие остеопороза (ОП), возникновение периферических и вертебральных переломов [1]. Прогностическими факторами снижения МПК являются длительность РА, пожилой возраст, низкая масса тела, прием глюкокортикоидов (ГК), наличие ревматоидного фактора (РФ) [2, 3]. ОП, в свою очередь, является фактором риска вертебральных переломов, что подтверждено в ряде исследований. Так, Van Staa et al. при анализе Британской базы данных общей практики, включавшей 30 262 пациента, показали, что у больных РА относительный риск переломов позвонков в анамнезе выше, чем у пациентов без РА, и составил 2,4 (95% ДИ 2,0–2,8) [4]. При анализе МПК L1–L4 198 российских женщин с РА в возрасте от 18 до 65 лет ОП установлен у 42,7% больных с периферическими переломами в анамнезе и у 26,5% – без переломов. При рентгеноморфometрии грудного и поясничного отдела позвоночника (ГрОП) и (ПОП) бессимптомные переломы позвонков выявлены у 18,8% женщин с РА [5].

Изменения в позвоночнике вследствие РА возникают преимущественно в шейном отделе. В ГрОП и ПОП изменения происходят с меньшей частотой и в более позднем возрасте [6, 7]. Жалобы на боль в спине при РА встречаются достоверно реже, чем в популяции, что объясняют приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из-за боли в суставах. В исследовании Marko H. Neva et al. о боли в спине сообщили 19% пациентов с РА и 25% человек из группы популяционного

контроля [8]. Заявившие о хронической боли в спине 60% пациентов с РА продолжали ее испытывать и через 5 лет. У пациентов с болью в спине были более высокие показатели боли в целом и более низкие показатели функциональной активности и общего здоровья [8].

Сведения о распространенности боли в спине при РА и факторах, влияющих на ее возникновение, противоречивы и малочислены. Один из них – дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, возникающие вследствие нарушения баланса между анаболическими и катаболическими процессами в клетках пульпозного ядра и фиброзного кольца, качественных и количественных изменений структуры тел позвонков, связок и суставов позвоночника. Эти изменения нарастают по мере увеличения возраста пациентов и наряду со снижением МПК, деформациями позвонков, могут оказывать влияние на возникновение и поддержание боли в ПОП [9].

Целью настоящего исследования является изучение изменений различных параметров костной ткани и показателя боли в поясничном отделе позвоночника у больных ревматоидным артритом при длительном проспективном наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное многолетнее когортное исследование включена 151 женщина с достоверным диагнозом РА [10] после подписания информированного согласия на участие в проспективном наблюдении. Диагноз ОП устанавливается в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 г. [11].

Обследование в динамике включало клинические и лабораторные методы с определением активности РА по DAS-28, функционального класса (ФК), состояния здоровья (HAQ), боли в ПОП и суставах (по ВАШ). Проанализированы внесуставные проявления и осложнения РА, количество и локализация низкоэнергетических переломов, произошедших за период проспективного наблюдения.

Определены основные показатели общего и биохимического анализа крови, С-реактивный белок (СРБ), РФ, антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. Изучены в динамике показатели рентгеноморфометрии ПОП с использованием полукалического метода Genant [12]. Деформации позвонков со снижением высоты тел позвонков на 20% и более (индекс тел позвонков <0,8) приравнивали к переломам. Проведена оценка дегенеративных изменений в ПОП с помощью модифицированной классификации L. Armstrong (адаптирована Я.Ю. Попелянским) [13] и А.И. Осна [14]. Определена балльная оценка каждого сегмента ПОП:

- 0 баллов – отсутствие изменений;
- 1 балл – наличие остеофита или сужения диска;
- 2 балла – наличие остеофита и небольшого сужения диска;
- 3 балла – наличие остеофита, сужение на половину высоты диска в сочетании или без небольшого субхондрального остеосклероза;
- 4 балла – наличие остеофита, сужение более чем на половину высоты, субхондральный остеосклероз, деформационные изменения углов, опорных площадок и тел позвонков в целом.

МПК в ПОП (L1–L4) и в проксимальном отделе бедра (ПОБ) измерялась на аппарате Hologic Discovery.

Все полученные сведения внесены в базу данных. Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета Statistica 10 для Windows (StatSoft, США) с применением общепринятых методов параметрического и не-параметрического анализа. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (M_e), 25-го и 75-го процентиелей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей – парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Настоящее исследование является фрагментом фундаментальной темы №1021051503137-7 РК 122040400051-3, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст 151 женщины с РА, включенной в проспективное исследование, составил $53,9 \pm 9,2$ года, возраст дебюта РА – $41,9 \pm 12,5$ года, рецидивирующая боль в ПОП появилась в $53,6 \pm 12,2$ года, длительность наблюдения составила $9,7 \pm 1,7$ года. Диагноз ОП был установлен у 94 (62%) женщин, за период наблюдения число больных с ОП увеличилось до 104 (67%) человек.

Всем пациентам с ОП было рекомендовано антиosteопротезное лечение бисфосфонатами или деносумабом.

В динамике отмечено достоверное снижение активности РА по DAS-28, увеличение числа больных с ремиссией и низкой активностью. Установлено рентгенологическое прогрессирование РА с увеличением числа больных с 4-й стадией по Штейнбреккеру. Уменьшилось количество больных, получающих ГК, увеличилось число больных с болью в ПОП. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика основных клинико-рентгенологических показателей больных РА.

В табл. 2 представлены изменения МПК в динамике и Δ МПК в L1–L4 и в ПОБ у больных РА. Отмечена стабилизация МПК в L1–L4 и достоверное снижение МПК в ПОБ. Δ МПК в L1–L4 составила $-0,75\%$, в шейку бедра (ШБ) – $-8,6\%$, в общее бедро – $-5,3\%$.

У пациентов моложе 55 лет снижение МПК произошло во всех отделах скелета, в то время как у пациентов старше 55 лет на фоне снижения МПК в ПОБ произошло увеличение МПК в L1–L4. Результаты представлены в табл. 3.

Для уточнения возможных причин увеличения МПК в L1–L4 проанализированы в динамике показатели рентгеноморфометрии и дегенеративных изменений в ГрОП и ПОП. За период наблюдения всего у 66 (44%) больных

● **Таблица 1.** Основные клинико-рентгенологические показатели у пациентов с ревматоидным артритом исходно и в динамике (n = 151)

● **Table 1.** Basic clinical and radiological parameters in patients with rheumatoid arthritis at baseline and in dynamics (n = 151)

Показатель	Исходно	В динамике
Прием ГК, n (%)	68 (45%)	55 (36%)
Кумулятивная доза ГК исходно, мг, M (min; max)	14576 (220; 79200)	24485 (300; 94500)
DAS-28, баллы, M \pm Δ	4,6 \pm 1,2	3,6 \pm 1,1*
HAQ, баллы, M \pm Δ	1,22 \pm 0,65	1,12 \pm 0,71
Степень активности РА по DAS-28, n (%)		
• 0-я	3 (2,0%)	17 (11,2%)*
• 1-я	16 (10,6%)	40 (26,5%)*
• 2-я	79 (52,3%)	75 (49,7%)
• 3-я	53 (35,1%)	19 (12,6%)*
Стадия РА рентгенологическая, n (%)		
• 1-я	12 (8,0%)	6 (4,0%)
• 2-я	62 (41,0%)	57 (37,7%)
• 3-я	48 (31,8%)	34 (22,5%)
• 4-я	29 (19,2%)	54 (35,8%)*
Остеопороз, n (%)	94 (62%)	104 (67%)
Пациенты с переломами, n (%)	47 (31%)	92 (61%)*
Всего переломов, n из них:	68	186
• периферические	40	87
• вертебральные	28	99
Боль в поясничном отделе позвоночника n (%)	77 (51%)	101 (67%)
BAШ (мм)	47 \pm 21	51 \pm 19

Примечание. * при $p < 0,05$.

● **Таблица 2.** Минеральная плотность костей в динамике и Δ минеральной плотности костей в L1–L4 и в проксимальном отделе бедра у пациентов с ревматоидным артритом (n = 151)

● **Table 2.** Bone mineral density in dynamics and Δ bone mineral density in the L1-L4 and proximal hip in patients with rheumatoid arthritis (n = 151)

Область измерения	МПК исходно, (г/см ²) M ± Δ	МПК в динамике, (г/см ²) M ± Δ	Δ МПК (%), M (Me [25%;75%])	p
L1-L4	0,901 ± 0,148	0,899 ± 0,152	-0,75 (-0,59 [-7,4; 6,7])	> 0,05
Шейка бедра	0,691 ± 0,115	0,641 ± 0,108	-8,6 (-6,6 [-13,2; 0,0])	< 0,0001
Общее бедро	0,805 ± 0,140	0,770 ± 0,141	-5,3 (-2,2 [-11,3; 2,2])	< 0,001

● **Таблица 3.** Изменения минеральной плотности костей в динамике в зависимости от возраста у пациентов с ревматоидным артритом на момент включения в исследование (n = 151)

● **Table 3.** Changes in bone mineral density in dynamics by age in patients with rheumatoid arthritis at baseline (n = 151)

Область измерения	Возраст ≤55 лет при включении в исследование (n = 79)			Возраст >55 лет при включении в исследование (n = 72)		
	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) в динамике	p	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) в динамике	p
L1-L4	0,934 ± 0,148	0,903 ± 0,146	0,002	0,866 ± 0,143	0,895 ± 0,159	0,01
Шейка бедра	0,723 ± 0,120	0,665 ± 0,111	< 0,0001	0,659 ± 0,101	0,619 ± 0,101	0,0002
Бедро общее	0,836 ± 0,139	0,789 ± 0,154	0,00005	0,779 ± 0,136	0,753 ± 0,127	0,005

выявлен 71 (60%) перелом позвонков. У 28 (18,5%) больных переломы позвонков выявлены впервые, у 23 (15%) больных – повторно, у 15 (10%) женщин сохранялись исходные показатели деформации позвонков. Появление или усиление исходной деформации (переломов) позвонков в ПОП выявлено у 4 (2,6%) человек. Достоверного увеличения МПК в L1–L4 в группе пациентов с деформациями (переломами) позвонков в ПОП не выявлено.

Анализ дегенеративных изменений в различных сегментах ПОП представлен в табл. 4. За период наблюдения дегенеративные изменения во всех анализируемых сегментах ПОП достоверно увеличились, что свидетельствует об отрицательной динамике и может рассматриваться как причина боли.

При анализе МПК в L1–L4 у пациентов с дегенеративными изменениями в ПОП выявлено ее достоверное повышение по сравнению с пациентами, у которых увеличение дегенеративных изменений отсутствует. Результаты представлены в табл. 5.

В группе пациентов с увеличением или стабилизацией МПК в ПОП выраженнаяность дегенеративных изменений была больше почти во всех сегментах (p < 0,05), чем в группе с уменьшением МПК в этом отделе. Результаты представлены в табл. 6.

Установлено увеличение числа больных с жалобами на боль в ПОП с 77 (51%) человек до 101 (67%) человека в динамике. Впервые появилась или усилилась боль в ПОП у 65 (43%) человек. Средний показатель ВАШ боли значимо не изменился. Выраженную боль (≥ 40 мм) в ПОП исходно испытывали 56 (73%) пациентов из 77 (100%) человек с болью вообще в ПОП. В динамике число больных с выраженной болью в ПОП составило 78 (77%) человек.

В табл. 7 представлены результаты корреляции боли в ПОП с различными факторами. Достоверной корреляции

● **Таблица 4.** Дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника (n = 151)

● **Table 4.** Degenerative changes in the lumbar spine (n = 151)

Анализируемые сегменты поясничного отдела позвоночника	Исходно	В динамике	p
	Выраженность дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника, M (min; max), баллы		
Th12-L1	0,60 (0; 3,0)	0,80 (0; 3,0)	0,01
L1-L2	0,61 (0; 4,0)	0,85 (0; 4,0)	0,001
L2-L3	0,68 (0; 4,0)	1,04 (0; 4,0)	0,0003
L3-L4	0,78 (0; 4,0)	1,00 (0; 4,0)	0,01
L4-L5	0,90 (0; 4,0)	1,26 (0; 4,0)	0,001

между показателем ВАШ боли в ПОП и МПК в L1–L4, периферическими и вертебральными переломами не получено.

Выраженная боль (>40 мм) в ПОП ассоциируется с возрастом пациентов, суточной дозой ГК, показателем активности РА по DAS-28 в динамике, с HAQ и дегенеративными изменениями в динамике в сегментах L2–L3, L3–L4, L4–L5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение качественных и количественных параметров, отражающих плотность и минерализацию костной ткани в ПОП, структуру тел позвонков, межпозвонковых дисков, связок и суставов позвоночника, происходит на фоне нарушения баланса анаболических и катаболических процессов в организме, нарушения эндокринной и гуморальной регуляции. Причиной нарушения баланса может быть возникновение хронического воспалительного

■ **Таблица 5.** Изменение минеральной плотности костей в изучаемых отделах скелета у пациентов с увеличением и отсутствием увеличения дегенеративных изменений в L1–L4

■ **Table 5.** Change in bone mineral density in skeletal compartments studied in patients with and without increase of degenerative changes in L1-L4

Область измерения	Увеличение дегенеративных изменений в L1–L4			Отсутствие увеличения дегенеративных изменений в L1–L4		
	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) в динамике	p	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) в динамике	p
L1–L4	0,838 ± 0,123	0,880 ± 0,160	0,01	0,839 ± 0,129	0,822 ± 0,136	0,1
Шейка бедра	0,638 ± 0,104	0,613 ± 0,098	0,08	0,653 ± 0,124	0,626 ± 0,125	0,07
Бедро общее	0,741 ± 0,141	0,721 ± 0,149	0,1	0,746 ± 0,123	0,728 ± 0,126	0,1

■ **Таблица 6.** Выраженность дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника в зависимости от динамики минеральной плотности костей

■ **Table 6.** Severity of degenerative changes in the lumbar spine depending on the dynamics of bone mineral density

Сегменты поясничного отдела позвоночника	Увеличение или стабилизация МПК в L1–L4		Уменьшение МПК в L1–L4
	Выраженность дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника M (min; max) Me [25%; 75%], баллы		
Th12–L1 Исходно В динамике	0,70 (0; 2,0) 1,0 [0; 1,0] 1,0 (0; 3,0) 1,0 [0; 2,0] (p = 0,1)		0,47 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] 0,59 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] (p = 0,06)
L1–L2 Исходно В динамике	0,73 (0; 4,0) 0,0 [0; 1,0] 1,08 (0; 4,0) 1,0 [0; 2,0] (p = 0,01)		0,47 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] 0,57 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] (p = 0,1)
L2–L3 Исходно В динамике	0,92 (0; 4,0) 1,0 [0; 1,0] * 1,28 (0; 4,0) 1,0 [0; 2,0] * (p = 0,007)		0,39 (0; 2,0) 0,0 [0; 1,0] * 0,65 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] * (p = 0,04)
L3–L4 Исходно В динамике	1,03 (0; 4,0) 1,0 [0; 1,0] * 1,08 (0; 4,0) 1,0 [0; 2,0] * (p = 0,04)		0,47 (0; 2,0) 0,0 [0; 1,0] * 0,57 (0; 3,0) 0,0 [0; 1,0] * (p = 0,1)
L4–L5 Исходно В динамике	1,26 (0; 4,0) 1,0 [0; 2,0] * 1,40 (0; 4,0) 1,0 [0; 2,0] * (p = 0,01)		0,47 (0; 2,0) 0,0 [0; 1,0] * 0,59 (0; 2,0) 0,0 [0; 1,0] * (p = 0,06)

■ **Таблица 7.** Результаты корреляционного анализа боли в поясничном отделе позвоночника (n = 151), p < 0,05

■ **Table 7.** Results of correlation analysis of pain in the lumbar spine (n = 151), p < 0.05

Показатель	Коэффициент корреляции, г
Исходный возраст, лет	0,237
Возраст исходно ≥ 55	0,160
Возраст при повторном визите, лет	0,197
Активность РА при повторном визите	0,241
DAS-28 при повторном визите, баллы	0,269
Среднесуточная доза ГК исходно, мг	-0,209
HAQ исходно	0,207
HAQ при повторном обследовании	0,217
Дегенеративные изменения в динамике в L2–L3	0,295
Дегенеративные изменения в динамике в L3–L4	0,300
Дегенеративные изменения в динамике в L4–L5	0,308

автоиммунного заболевания, такого как РА, увеличение возраста пациентов, прием ГК и многое другое. Установлено, что дегенеративно-дистрофические изменения встречаются у 45–65% людей среднего возраста и у 85% пожилых¹ [15] и влияют на выраженность боли в ПОП. Результаты изучения дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника при РА ограничены. В настоящем исследовании показано, что дегенеративные изменения увеличились во всех анализируемых сегментах ПОП и коррелировали с выраженной болью.

Боль в спине при РА вследствие дегенеративных изменений, поражения межпозвоночных сочленений, дугоотростчатых суставов позвоночника и других причин встречается реже, чем в популяции, при этом она способствует значительному снижению качества жизни пациентов [16, 17]. В нашем исследовании также показано, что выраженная боль коррелировала с показателем HAQ, с возрастом пациентов, суточной дозой ГК, показателем активности РА по DAS-28 в динамике. При этом не

¹ Каурова Т.А. Алгоритмизация лечебно-диагностического процесса при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.18. Санкт-Петербург: 2012. 22 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005056036/.

получено связи между выраженной болью и снижением МПК в L1–L4, а также с деформациями позвонков в ПОП.

Кроме того, многолетнее проспективное когортное исследование позволило изучить изменения других параметров костной ткани у больных РА и выявить стабилизацию МПК L1–L4 на фоне достоверного ее снижения в ШБ и общем бедре. При этом в группе пациентов с РА старше 55 лет мы отметили увеличение МПК в L1–L4, что, по-видимому, является следствием выраженности нарастания дегенеративных изменений в ПОП, что подтверждено в ряде популяционных исследований [18, 19]. Данных о связи деформации (переломов) позвонков со снижением МПК и болью не получено. Однако в ранее нами проведенном ретроспективном исследовании, включавшем 66 женщин с РА в возрасте $51,6 \pm 9,6$ года и длительностью РА $13,2 \pm 9,1$ года, мы отмечали, что снижение МПК ассоциируется с увеличением деформаций позвонков [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При многолетнем проспективном изучении изменений параметров костной ткани и боли в ПОП у больных РА отмечена стабилизация МПК в L1–L4, в целом по группе, Δ МПК в L1–L4 составила $-0,75\%$. При этом у пациентов моложе 55 лет выявлено снижение МПК, а у пациентов старше 55 лет – достоверное увеличение МПК

в L1–L4. Появление или усиление исходной деформации (переломов) позвонков в ПОП выявлено у 4 (2,6%) человек. Дегенеративные изменения увеличились во всех анализируемых сегментах ПОП. Связи между увеличением МПК в L1–L4 и деформациями (переломами) позвонков не установлено; установлена связь между увеличением МПК в L1–L4 и дегенеративными изменениями в ПОП.

Отмечено увеличение числа больных с жалобами на боль в ПОП с 77 (51%) человек исходно до 101 (67%) человека в динамике; у 65 (43%) человек боль в ПОП появилась впервые или усилилась. Выраженную боль (>40 мм) в ПОП испытывали исходно 56 (73%) человек, в динамике – 78 (77%) человек. Выраженная боль в ПОП коррелировала с возрастом пациентов, суточной дозой ГК, показателем активности РА по DAS-28 в динамике, показателем HAQ, дегенеративными изменениями в динамике в сегментах L2–L3, L3–L4, L4–L5. Достоверной связи между болью в ПОП и деформацией позвонков, периферическими переломами в анамнезе, показателями МПК в L1–L4 и ПОБ, значением стандартного отклонения $< -2,5$ по Т-критерию не установлено.

Боль в спине следует оценивать регулярно, чтобы своевременно выявлять пациентов, которым могут быть полезны стратегии управления болью.

Поступила / Received 19.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2025

Принята в печать / Accepted 17.07.2025

Список литературы / References

1. Насонов ЕЛ. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://www.geotar.ru/lots/NF0015039.html>.
2. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522–530. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y).
3. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС, Подворотова ММ, Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):393–397. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-393-397>.
4. Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, Podvorotova MM, Dydykina PS, Petrova EV et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393–397. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-393-397>.
5. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104–3112. <https://doi.org/10.1002/art.22117>.
6. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА, Раскина ТА, Королева МА, Мурадянц АА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):154–158. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-643>.
7. Zhu S, Xu W, Luo Y, Zhao Y, Liu Y. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(5):541–549. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13096>.
8. Terashima Y, Yurube T, Hirata H, Sugiyama D, Sumi M. Predictive Risk Factors of Cervical Spine Instabilities in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Multicenter Over 10-Year Cohort Study. *Spine*. 2017;42(8):556–564. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001853>.
9. Neva MH, Häkkinen A, Isomäki P, Sokka T. Chronic back pain in patients with rheumatoid arthritis and in a control population: prevalence and disability—a 5-year follow-up. *Rheumatology*. 2011;50(9):1635–1639. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker173>.
10. Луцик АА, Садовой МА, Крутко АВ, Епифанцев АГ, Бондаренко ГЮ. *Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника*. Новосибирск: Наука; 2012. 264 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qmdfkn>.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>.
12. Лесняк ОМ (ред.). *Клинические рекомендации по профилактике и лечению больных с остеопорозом*. Ярославль: ИПК «Литера»; 2012. 24 с.
13. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–1148. <https://doi.org/10.1002/jbmr.56500808915>.
14. Попелянский ЯЮ. *Ортопедическая неврология (вертеброневрология)*. М.: МЕДпресс-информ; 2003. 672 с.
15. Осна АИ. Новые взгляды на патогенетическое хирургическое лечение остеохондроза позвоночника. В: Осна АИ. *Остеохондрозы позвоночника*. Новокузнецк; 1973. Ч. 2. С. 233–240.
16. Суслова ГА, Стебунов БА. Медико-социальная характеристика пациентов с заболеванием остеохондроза позвоночника, проходящих курс комплексного восстановительного лечения в реабилитационном медицинском центре. *Современные наукоемкие технологии*. 2010;(5):110–113. Режим доступа: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24767>.
17. Suslova GA, Stebunov BA. Medical and social characteristics of patients with osteochondrosis of the spine undergoing comprehensive rehabilitation treatment at a rehabilitation medical center.. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii*. 2010;(5):110–113. (In Russ.) Available at: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24767>.
18. Drouet J, Gossec L, Jacquemin C, Fautrel B, Foltz V, Gandjbakhch F et al. Fluctuation of pain is frequent in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: A 12 weeks prospective study of 165 patients. *Joint Bone Spine*. 2022;89(3):105306. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105306>.

17. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Takaoka H, Kawakami K et al. Scoliosis-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):352–357. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1097016>.
18. Pappou IP, Girardi FP, Sandhu HS, Parvataneni HK, Cammisa FP Jr, Schneider R et al. Discordantly high spinal bone mineral density values in patients with adult lumbar scoliosis. *Spine*. 2006;31(14):1614–1620. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000222030.32171.5f>.
19. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, Nakamura K. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos Int*. 2004;15(9):724–728. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1600-y>.
20. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Терапевтический архив*. 2014;86(5):10–17. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31461>. Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydykina PS et al. Association between mineral density and erosive-destructive bone tissue changes in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(5):10–17. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31461>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов

Концепция и дизайн исследования – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина

Написание текста – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов

Сбор и обработка материала – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова

Обзор литературы – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, Е.Л. Насонов

Анализ материала – П.С. Коваленко, А.В. Смирнов, С.И. Глухова

Редактирование – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко

Утверждение окончательного варианта статьи – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

Contribution of authors:

Concept of the article – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Evgeny L. Nasonov

Study concept and design – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina

Text development – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov

Collection and processing of material – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova

Literature review – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Evgeny L. Nasonov

Material analysis – Polina S. Kovalenko, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova

Editing – Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko

Approval of the final version of the article – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

Информация об авторах:

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; polina_dydykina@mail.ru

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; dydykina_is@mail.ru

Смирнов Александр Викторович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; smirale@mail.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; sveglukhova@yandex.ru

Насонов Евгений Львович, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; elnasonov@mail.ru

Information about the authors:

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Lead Researcher, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Alexander V. Smirnov, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher, Instrumental Diagnostics Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; smirale@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis Academician of RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology scientific director; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sveglukhova@yandex.ru

Evgeny L. Nasonov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academic Supervisor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elnasonov@mail.ru

Реальная практика ведения пациентов с хронической мигренью

В.А. Головачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

А.А. Головачева, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Диагностика и лечение хронической мигрени (ХМ) недостаточно изучены в российской неврологической практике, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель. Оценить качество диагностики и лечения ХМ и коморбидных нарушений в реальной неврологической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин, средний возраст $33,1 \pm 7,1$ года), обратившихся за консультацией в Клинику нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета (КНБ) с жалобой на головную боль (ГБ). Ранее пациенты консультировались и получали лечение у неврологов в других медицинских учреждениях. С каждым пациентом проводилась клиническая беседа, анализ предшествующего ведения, тестирование.

Результаты. Диагноз ХМ ранее был установлен только 6% пациентам. Всем пациентам ранее назначались дополнительные обследования, преимущественно методы нейровизуализации головного мозга и шейного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга даже при отсутствии «красных флагов». В КНБ лекарственно-индуцированная ГБ (ЛИГБ) и/или коморбидные нарушения (повышенная тревога, симптомы депрессии, insomnia и/или скелетно-мышечные боли) были выявлены более чем у 90% пациентов, в других медицинских учреждениях – лишь у 8% пациентов. Все пациенты имели опыт лечения лекарственными и нелекарственными методами, не соответствующими клиническим рекомендациям по лечению мигрени. Только 8,5% пациентов с ЛИГБ ранее получали лечение, направленное на устранение данного состояния. Никто из обратившихся в КНБ ранее не получал когнитивно-поведенческую терапию, лечение с применением комплексного персонализированного подхода с учетом коморбидных нарушений.

Заключение. В реальной неврологической практике наблюдается низкий уровень диагностики ХМ и коморбидных неврологических нарушений, распространено назначение дополнительных исследований при отсутствии «красных флагов» и использование методов лечения, не соответствующих клиническим рекомендациям по лечению мигрени, не применяется комплексный персонализированный подход, включающий эффективную фармакотерапию и нелекарственные методы и учитывающий наличие коморбидных нарушений.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, коморбидные расстройства, диагностика, лечение, скелетно-мышечная боль, тревога, депрессия, дополнительные исследования, ошибочные диагнозы

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА. Реальная практика ведения пациентов с хронической мигренью.

Медицинский совет. 2025;19(12):200–207. <https://doi.org/10.21518/ms2025-293>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Real-life practice for managing patients with chronic migraine

Veronika A. Golovacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

Introduction. Diagnosis and treatment of chronic migraine (CM) has not been sufficiently investigated in the Russian neurological practice, which formed the basis for conducting this study.

Aim. To evaluate the quality of diagnosis and treatment of CM and comorbid disorders in real-life neurological practice.

Materials and methods. The study included 200 patients with CM (63 men and 137 women, mean age $33,1 \pm 7,1$ years) who sought advice from A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Neurologic Diseases (CND) of Sechenov University with complaints of headache (HA). Prior to the study, the patients visited neurologists in other healthcare facilities to receive advice and treatment. Each patient underwent a clinical interview, analysis of previous management, and testing.

Results. Prior to contacting CND only 6% of patients had a diagnosis of CM. All patients had previously undergone additional examinations, mainly neuroimaging of the cervical spine and brain, ultrasound examination of the neck vessels, even if there were no "red flags". Over 90% of patients were diagnosed with drug-induced headache (DIHA) and/or comorbid disorders (increased anxiety, depressive symptoms, insomnia and/or musculoskeletal pain) in the CND settings, and only 8% of patients were diagnosed in other healthcare facilities. All patients had their own experience of treatment with drugs and non-drug

methods that are not consistent with the clinical guidelines for the management of migraine. Only 8.5% of patients with DIHA had previously received treatment aimed at resolving that condition. None of those who sought advice from the CND had previously received any cognitive behavioural therapy or treatment using a comprehensive personalized approach with due account for their comorbid disorders.

Conclusion. In real-life neurological practice, CM and comorbid neurological disorders are inadequately diagnosed, additional examinations are assigned in the absence of "red flags" and treatment methods that are not consistent with the clinical guidelines for the management of migraine are used. The comprehensive personalized approach involving effective drug and non-drug methods of treatment taking into account comorbid disorders is not applied.

Keywords: chronic migraine, drug-induced headache, comorbid disorders, diagnosis, treatment, musculoskeletal pain, anxiety, depression, additional examinations, erroneous diagnoses

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Real-life practice for managing patients with chronic migraine. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(12):200–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-293>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) – форма мигрени, при которой головная боль (ГБ) возникает 15 и более дней в месяц в течение более 3 мес., при этом не менее 8 дней в месяц ГБ соответствует критериям мигрени [1]. ХМ – самая частая причина хронической ежедневной ГБ (ХЕГБ) и составляет 65% всех ее случаев [2]. Ее распространенность в России составляет 6,8% в общей популяции, что выше среднего показателя (2%) распространенности ХМ в других странах [3, 4]. Она представляет собой большое социальное и экономическое бремя, занимает шестое место среди ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения, относится к ГБ с высокими финансовыми затратами за счет прямых и непрямых расходов. ХМ страдают преимущественно лица молодого и среднего возраста [5]. ХМ несет существенное бремя и для российской, и для зарубежной системы здравоохранения за счет того, что пациенты проходят многочисленные обследования и амбулаторные консультации специалистов, часто вызывают бригады скорой медицинской помощи из-за сильных приступов ГБ, проходят не только амбулаторное, но и стационарное лечение в неврологических отделениях больниц [6–11].

У пациентов с ХМ часто встречаются лекарственно-индуцированная ГБ (ЛИГБ) и коморбидные нарушения, которые отягощают течение ХМ, затрудняют ее диагностику и лечение [7, 12–14]. Диагностика и лечение ХМ представляются более сложными процессами, чем диагностика и лечение эпизодической мигрени (ЭМ). Авторы ранее проведенных российских исследований демонстрировали низкий уровень диагностики и недостаточное качество лечения пациентов с мигренью, ХЕГБ [15–18]. На сегодняшний день остается неясным качество диагностики и лечения ХМ в соответствии с современными диагностическими критериями ХМ, клиническими рекомендациями по лечению мигрени, а также неясен уровень диагностики и лечения коморбидных нарушений у пациентов с ХМ. Актуально проведение исследования, направленного на изучение данных вопросов.

Цель исследования – оценить качество диагностики и лечения ХМ и коморбидных нарушений в реальной неврологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета в 2019 г. Пациенты, находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова (КНБ), были проконсультированы неврологом. Диагноз ХМ устанавливался на основании диагностических критерии Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [1].

В исследование включались пациенты, которые соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения. *Критерии включения* пациентов в исследование: 1) мужчины и женщины с диагнозом ХМ (в сочетании с ЛИГБ или без ЛИГБ), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) до обращения в КНБ пациент обращался к неврологам за диагностикой и лечением ГБ в другие медицинские учреждения. *Критерии невключения* пациентов в исследование: 1) вторичные формы ГБ, кроме ЛИГБ; 2) беременность или кормление грудью; 3) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое в большей степени, чем ХМ, нарушает качество жизни пациента; 4) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания; 5) отсутствие данных об обследовании пациентов по поводу ГБ и отсутствие информации о лечении ГБ в других медицинских учреждениях.

Со всеми пациентами с ХМ проводилась клиническая беседа, в ходе которой оценивались социально-демографические и клинико-психологические характеристики. На основании имевшихся у пациентов медицинских документов анализировались ранее выставляемые диагнозы и предшествующая тактика ведения пациентов: назначавшиеся инструментальные, лабораторные исследования и консультации специалистов, нелекарственные рекомендации, назначавшееся лечение. У всех наблюдавшихся пациентов проводился неврологический осмотр, выяснялось наличие «красных флагов» (симптомов, настораживающих врача в отношении вторичного генеза ГБ), определялось наличие или отсутствие коморбидных нарушений. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [19], уровня тревоги – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина

(ШЛСТ) [20], симптомов депрессии – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [21].

В исследование было включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин), средний возраст $33,1 \pm 7,1$ года; преобладающее большинство (91,5%, $n = 183$) состояли в браке или в отношениях с партнером. У большинства пациентов (76,5%, $n = 153$) материальное положение было не ниже среднего; 81% ($n = 162$) имели высшее образование; 72% ($n = 144$) работали или учились с полной или неполной занятостью.

Средняя продолжительность анамнеза мигрени (от появления первых приступов до момента включения в исследование) составила $205,1 \pm 82,3$ мес. ($17,1 \pm 6,9$ года); средняя продолжительность ХМ (от начала хронизации – 15 и более дней с ГБ в месяц – до момента включения в исследование) – $18,9 \pm 7,3$ мес. ($1,6 \pm 0,6$ года); среднее количество дней с ГБ в месяц за последние 3 мес. – $28,4 \pm 2,1$; средняя интенсивность ГБ по ЧРШ – $9,1 \pm 0,6$.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft, США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали с использованием критерия Колмогорова – Смирнова (d -критерий) и критерия хи-квадрат (χ^2). Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа и сравнения использовался парный t -критерий Стьюдента для связанных выборок. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано на рис. 1, всем пациентам, обратившимся по поводу ГБ в другие медицинские учреждения, ранее назначались дополнительные методы обследования, при этом только у 6,5% ($n = 13$) пациентов было нетипичное течение ГБ или «красные флаги». По результатам данных исследований органические причины ГБ были нами исключены, но до обращения в КНБ неспецифические изменения, выявляемые по данным методов нейровизуализации, ошибочно интерпретировались как причины вторичной ГБ.

Как показано на рис. 2, большинству (94%, $n = 188$) пациентов ранее устанавливались ошибочные диагнозы по ГБ.

Как показано на рис. 3 и 4, у большинства пациентов была выявлена коморбидная повышенная тревога – высокая ситуативная тревога (95%, $n = 190$) и высокая личностная тревога (90%, $n = 180$) по ШЛСТ, у большинства пациентов присутствовали коморбидные симптомы депрессии (95%, $n = 190$) разной степени выраженности по ШДЦЭИ. По данным документов из других медицинских учреждений, ни у одного из пациентов ранее не оценивалось наличие коморбидной тревоги и депрессии.

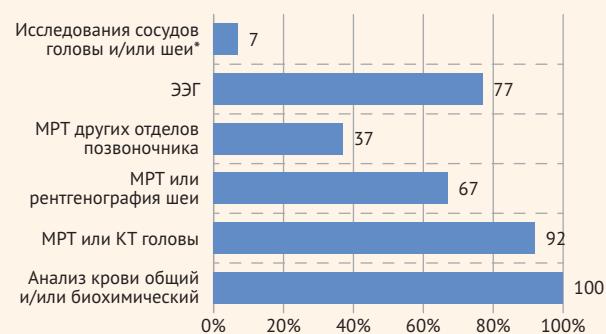
Как показано на рис. 5, в результате клинической беседы и неврологического осмотра у большинства (91,5%,

$n = 183$) наблюдаемых пациентов были диагностированы ЛИГБ и/или коморбидные неврологические нарушения. Но в других медицинских учреждениях данные нарушения устанавливались статистически значимо реже, чем в КНБ – только у 8% ($n = 16$) пациентов ($p < 0,05$).

Как показано в табл. 1, для купирования приступов мигрени в большинстве случаев пациенты использовали препараты из группы нестероидных

● **Рисунок 1.** Дополнительные методы исследования, назначаемые ранее пациентам с хронической мигренью по поводу головной боли неврологами из различных медицинских учреждений

● **Figure 1.** Additional examinations that were earlier assigned to patients with chronic migraine due to headaches by neurologists from different healthcare facilities



* – исследования сосудов головы и/или шеи проводились с помощью транскраниальной доплерографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и/или магнитно-резонансной ангиографии. МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ЭЭГ – электронцефалография.

● **Рисунок 2.** Диагнозы, которые устанавливались пациентам с хронической мигренью неврологами из различных медицинских учреждений

● **Figure 2.** Diagnoses that were established in patients with chronic migraine by neurologists from different healthcare facilities



* – ранее устанавливаемые коды диагнозов в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. ГБ – головная боль; ШОП – шейный отдел позвоночника; ЦНС – центральная нервная система.

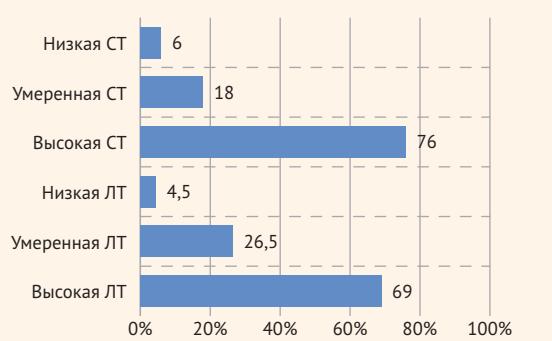
противовоспалительных средств (НПВС, 73,5%, $n = 147$) и из группы комбинированных безрецептурных анальгетиков (66,5%, $n = 133$), реже – триптаны (19%, $n = 38$).

Как представлено в табл. 2 и 3, все пациенты при обращении в медицинские учреждения имели опыт получения лечения, не соответствующего клиническим рекомендациям по мигрени. Всем пациентам ранее назначались сосудистые (ноотропные) препараты. Ни один из пациентов ранее не получал психологические методы: когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), терапию осознанности, релаксационный тренинг, биологическую обратную связь.

Из 142 пациентов с ЛИГБ только 8,5% ($n = 12$) ранее получали лечение, направленное на устранение данного

● **Рисунок 3.** Уровни тревоги по шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина у пациентов с хронической мигренью

● **Figure 3.** Levels of anxiety according to the Spielberger – Khanin's scale of reactive and personal anxiety in patients with chronic migraine



СТ – ситуативная тревога; ЛТ – личностная тревога.

● **Рисунок 5.** Диагностика коморбидных неврологических нарушений в Клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова и других медицинских учреждениях у пациентов с хронической мигренью

● **Figure 5.** Diagnosis of comorbid neurological disorders in A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Neurologic Diseases (CND) and other healthcare facilities in patients with chronic migraine



КНБ – Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета.

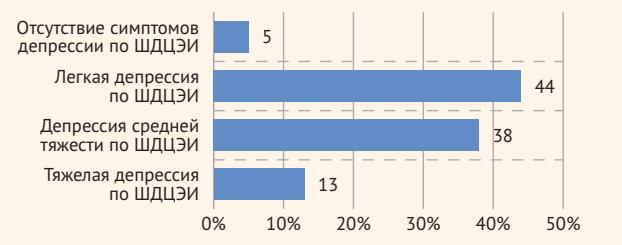
состояния. Ни один из пациентов не получал комплексного лечения, включающего эффективные лекарственные и нелекарственные методы и учитывающего наличие коморбидных нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует реальную практику ведения пациентов с ХМ в различных российских медицинских учреждениях в амбулаторных и стационарных условиях. Показано, что у преобладающего большинства пациентов врачи расценивали ГБ как вторичную, связанную с органическими нарушениями: цереброваскулярными заболеваниями, патологией шейного отдела позвоночника, демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, перенесенной травмой головы, внутристернальной гипертензией. Установление вместо диагнозов «мигрень» и «хроническая мигрень» ошибочных диагнозов и гипердиагностика вторичных ГБ до сих пор остается широко распространенной проблемой в российской неврологической практике. Данный факт подтверждается авторами и других, ранее проведенных исследований. Так, Е.Р. Лебедева и соавт. выяснили, что из 266 пациентов

● **Рисунок 4.** Симптомы депрессии по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований у пациентов с хронической мигренью

● **Figure 4.** Symptoms of depression according to the Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in patients with chronic migraine



ШДЦЭИ – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований.

● **Таблица 1.** Фармакотерапия, которая использовалась пациентами с хронической мигренью для купирования головной боли

● **Table 1.** Drug therapy used by patients with chronic migraine to relieve headaches

Препараты, используемые пациентами для купирования головной боли	Пациенты (%), n
Препараты из группы НПВС	73,5% (147)
Препараты из группы простых анальгетиков	25% (50)
Препараты из группы комбинированных безрецептурных анальгетиков	66,5% (133)
Препараты из группы триптанов	19% (38)
Препарат из группы анксиолитиков	3% (6)
Препарат из группы антидепрессантов (амитриптилин)	2% (4)
Седативное средство (валериана)	1% (2)

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

● **Таблица 2.** Профилактическая фармакотерапия, назначаемая в реальной неврологической практике пациентам с хронической мигренью

● **Table 2.** Preventive drug therapy prescribed to patients with chronic migraine in real-life neurological practice

Методы лечения	Пациенты, получившие лечение (%), п
Сосудистые (вазоактивные) и ноотропные препараты	100% (200)
Хондропротекторы, миорелаксанты, НПВС, витамины группы В и D	52% (104)
Ацетазоламид	24% (48)
Бета-блокаторы (метопролол, пропранолол или атенолол)	5% (10)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан)	1,5% (3)
Антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин или валпроевая кислота)	19,5% (39)
Антидепрессанты (амитриптилин, мirtазапин, тразодон, венлафаксин, дулоксетин или флуоксетин)	36% (72)
Анксиолитики (гидроксизин, этифоксин, алимелазин или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)	16% (32)
Нейролептики (кветиапин, сульпирид)	23% (46)
Ботулинический токсин типа A	4% (8)
Моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам (фреманезумаб или эренумаб)	5% (10)
Малоинвазивные методы: лечебные инъекции с анестетиками, кортикостероидами в область головы и/или шеи	11,5% (23)

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

с мигренью различной частоты правильный диагноз был установлен только в 12,4% случаев [18]. А из 597 пациентов с ХЕГБ, обращающихся в медицинские учреждения городов Самары и Санкт-Петербурга, правильный диагноз имели только 6% пациентов [15]. Большой группой авторов из России, Молдовы и Беларуси было показано, что проблема недостаточной диагностики первичных ГБ является общей для стран бывшего СНГ и требует решения – широкого обучения неврологов и врачей общей практики современным принципам диагностики и лечения мигрени и ГБ напряжения [22].

Настоящее исследование показывает, что даже при отсутствии показаний в виде «красных флагов» пациентам с ХМ назначают дополнительные исследования, а обнаруженные неспецифические и диагностически незначимые изменения часто интерпретируют как доказательства органической природы ГБ. В соответствии с консенсусом Европейской федерации головной боли о применении дополнительных исследований у пациентов с первичными ГБ, в том числе с ХМ, эти исследования должны назначаться только при нетипичном течении ГБ и при обнаружении «красных флагов» в анамнезе и при неврологическим осмотре пациента [12]. Авторы исследований, проведенных в 2010–2015 гг., также продемонстрировали чрезмерное назначение пациентам с различными первичными ГБ

● **Таблица 3.** Профилактическая нелекарственная терапия, назначаемая в реальной неврологической практике пациентам с хронической мигренью

● **Table 3.** Preventive non-drug therapy prescribed to patients with chronic migraine in real-life neurological practice

Методы лечения	Пациенты, получившие лечение (%), п
Массаж	69% (138)
Физиотерапия	56% (112)
Мануальная терапия	33% (66)
Гештальт-психотерапия или психоаналитическая психотерапия	4% (8)
Гипноз	4% (8)
Когнитивно-поведенческая терапия	0
Поведенческая терапия (информирование пациента о мигрени и образовательные беседы, направленные на модификацию образа жизни)	2,5% (5)
Иглорефлексотерапия	8,5% (17)
Техники релаксации	0
Биологическая обратная связь	0
Майндフルнесс (терапия осознанности)	0
Лечебная гимнастика	4% (8)

дополнительных методов исследования и ошибочные интерпретации неспецифических изменений по данным нейровизуализации головного мозга, позвоночника и сосудов головы и шеи [4, 6, 15–18]. К сожалению, тенденция к избыточному назначению дополнительных исследований пациентам с жалобой на ГБ и последующая неправильная интерпретация выявленных неспецифических изменений в области головы и шеи до сих пор сохраняется в российской медицинской практике [23, 24].

В настоящем исследовании показано, что 91,5% пациентов с ХМ имели ЛИГБ и коморбидные нарушения, такие как другие болевые синдромы, хроническая инсомния, повышенная тревога, симптомы депрессии. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований, в которых также выявлена высокая распространенность перечисленных расстройств у пациентов с ХМ [13]. При этом в настоящем исследовании показан низкий уровень диагностики этих расстройств врачами из других медицинских учреждений. Вероятно, низкий уровень диагностики коморбидных нарушений – одна из причин ошибочной диагностики и неэффективного лечения ХМ в отечественной практике, т. к. коморбидные нарушения оказывают значимое негативное влияние на течение мигрени, служат факторами хронизации ГБ и поддерживают ее хроническое течение [13, 25, 26–29].

Настоящее исследование демонстрирует, что в реальной практике распространена ошибочная тактика лечения пациентов с ХМ. В качестве профилактической

терапии назначались ноотропные и сосудистые препараты, миорелаксанты и хондропротекторы, ацетазоламид, анксиолитики, нейролептики, массаж, физиотерапия, мануальная терапия, лечебные инъекции с кортикостероидами и анестетиками в область головы и шеи. Все перечисленные методы не имеют доказательной базы в профилактическом лечении эпизодических и хронических форм мигрени [12]. Лишь небольшая часть пациентов ранее получала элементы адекватной профилактической фармакотерапии, рекомендуемой для лечения мигрени, ХМ – антидепрессанты (амитриптилин, мirtазапин, тразодон, венлафаксин, дулоксетин или флуоксетин), антиконвульсанты (топирамат), бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол или атенолол), антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан), ботулинический токсин типа А, моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам (фреманезумаб или эренумаб) [2]. При этом данное лечение оказывалось неэффективным, из-за чего пациенты и обращались в КНБ.

Для успешного ведения пациентов с ХМ необходим комплексный междисциплинарный подход, учитывающий наличие коморбидных нарушений и включающий не только фармакотерапию, но и нелекарственные методы – образовательные беседы, направленные на модификацию образа жизни; психологические методы (КПТ, терапия осознанности, техники релаксации, биологическая обратная связь), лечебную гимнастику [12, 30]. Проведенное исследование показало, что ранее в лечении пациентов этот подход не применялся. Образовательные беседы проводились лишь с 2,5% пациентов, а лечебная гимнастика – лишь с 4%. Ни один из пациентов не получал психологические методы, имеющие эффективность в лечении мигрени и ХМ. Назначаемые ранее 4% пациентам методы психотерапии – гипноз, гештальт-терапия, психоаналитическая терапия – не обладают доказанной эффективностью в лечении ХМ [12]. КПТ – психологический метод психотерапии, который демонстрирует эффективность при ХМ по результатам клинических исследований [31, 32]. КПТ широко используется для лечения пациентов с ХМ в университетских клиниках боли и головной боли, но в российской практике применение данного метода весьма ограничено, что подтверждают результаты настоящего и других российских исследований [10, 11, 24, 33–38]. Частое назначение пациентам с первичными ГБ, ХЕГБ лечения, не соответствующего клиническим рекомендациям, а также частая неудовлетворенность пациентов терапией профилактической и для купирования мигрени, соответствующей клиническим рекомендациям, продемонстрированы авторами ранее опубликованных российских исследований [16–18, 39].

В настоящем исследовании большинство пациентов купировали ГБ с помощью НПВС или комбинированных безрецептурных анальгетиков, только 19% пациентов применяли триптаны для купирования мигрени. Сопоставление полученных данных с данными российских исследований прошлых лет демонстрирует, что

пациенты с мигренью стали чаще использовать триптаны, но по-прежнему НПВС и комбинированные анальгетики остаются наиболее часто применяемыми препаратами у российских пациентов с мигренью [16–18]. Часть пациентов с ХМ использовали для купирования мигрени препараты, не предназначенные для этих целей: амитриптилин, валериана, анксиолитик [12]. Важно отметить, что только 8% пациентов с ЛИГБ ранее получали адекватное лечение данного заболевания. Недостаточный уровень диагностики и лечения ЛИГБ был показан и в других российских исследованиях [13, 15–17, 22].

Становится очевидным, что необходимо проведение исследований по разработке фундаментальных принципов диагностики ХМ с учетом не только диагностических критериев ХМ по МКБ-3, но и наличия сочетанных и коморбидных нарушений, влияющих на клиническую картину ХМ. Также целесообразно проведение исследований по созданию наиболее эффективных персонализированных подходов к лечению пациентов с ХМ. Безусловно, актуальной остается задача широкого обучения неврологов и терапевтов принципам диагностики и лечения ХМ. Необходимо более широкое внедрение практики перенаправления трудных пациентов с ГБ к неврологу, который специализируется на ведении пациентов с ГБ (цефалголог), исключение необоснованного назначения дополнительных методов исследования. Такая практика была впервые предложена Всемирной кампанией против головной боли и закреплена в Европейских принципах ведения пациентов с распространенными формами ГБ в общей практике [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реальной практики ведения пациентов с ХМ в амбулаторных и стационарных условиях неврологической помощи характерны низкий уровень диагностики ХМ, сочетанной ЛИГБ и коморбидных нарушений (ЛИМБ, повышенной тревоги, депрессии, тревожных расстройств, инсомнии и др.), высокая частота ошибочных диагнозов, чрезмерное назначение дополнительных исследований при отсутствии «красных флагов», использование неэффективного профилактического лечения ХМ, отсутствие адекватного лечения сочетанной ЛИГБ и коморбидных нарушений, отсутствие комплексного междисциплинарного подхода, учитывающего наличие коморбидных нарушений и включающего применение эффективных лекарственных и нелекарственных методов (психологических, поведенческих, лечебной гимнастики). Преодоление этих проблем может быть достигнуто с помощью разработки фундаментальных принципов диагностики и эффективных междисциплинарных персонализированных подходов к лечению ХМ, а также широкой программы обучения неврологов современным принципам диагностики и лечения ХМ, создания специализированных центров по ведению пациентов с ГБ.

Поступила / Received 28.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2025
Принята в печать / Accepted 03.07.2025



Список литературы / References

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(1):59–63. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0012-2>.
- Natali JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalgia*. 2010;30(5):599–609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a country-wide survey. *Cephalgia*. 2012;32(5):373–381. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>.
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0544-2>.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):758–765. <https://doi.org/10.1111/ene.12380>.
- Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023;41(1):141–159. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.05.005>.
- Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalgia*. 2003;23(7):519–527. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00568.x>.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainz JM, Lampl C, Lantéri-Minet M et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15(1):31. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>.
- Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>. Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.
- Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майданфулнес, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(10):80–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-216>. Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(10):80–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-216>.
- 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, Ekuusheva 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>.
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4>.
- Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ, Проценко ЕВ, Скоромец АА, Тарасова СВ. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):82–84. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2011/4/031997-72982011416>. Amelin AV, Bogdanova YN, Koreshkina MI, Protsenko EV, Skoromets AA, Tarasova SV. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imen. S.S. Korsakova*. 2011;111(4):82–84. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2011/4/031997-72982011416>.
- Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3-4):12–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ucrprn>. Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Russian Journal of Pain*. 2010;(3-4):12–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ucrprn>.
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Осипова ВВ, Смулевич АБ, Андрищенко АВ, Головачева АА. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. <https://doi.org/10.17116/jneuro2017117214-9>. Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, Osipova VV, Smulevich AB, Andryushchenko AV, Golovacheva AA. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imen. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2017117214-9>.
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Осипова ВВ, Смулевич АБ, Andryushchenko AV, Golovacheva AA. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imen. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro2017117214-9>.
- Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19–26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>.
- Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, Salim S, MacDermid JC, Walton DM. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132–148. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000999>.
- Bados A, Gómez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010;92(6):560–567. <https://doi.org/10.1080/00223891.2010.513295>.
- Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018;234:270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.071>.
- Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР, Тарасова СА, Амелин АВ, Куземелов ИБ и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nmjdfc>. Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, Tarasova SA, Amelin AV, Kutsemelov IB et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;6(2):16–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nmjdfc>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):23–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-28-35>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1S-28-35>.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428–432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>.
- Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):44–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-44-51>. Guzii EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Analyzing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-44-51>.
- Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):59–65. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>. Guzii 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(Suppl. 1):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.
- Князева ЯА, Гилев ДВ, Осипова ВВ, Лебедева ЕР. Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):12–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18>. Knyazeva IaA, Gilev DV, Osipova VV, Lebedeva ER. Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18>.
- 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(прил. 1):45–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51>. Sergeev AV, Guzii 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(Suppl. 1):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-15-45-51>.
30. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
31. Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Osipova VV, Artyemenko AR, Akhmadeeva LR et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
32. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, Kim SM, Yoon S. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019;20(1):17. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0965-4>.
33. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, Cleary L, Ginoza L. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017;57(9):1482–1491. <https://doi.org/10.1111/head.13118>.
34. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
35. 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>.
36. 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>.
37. Головачева ВА, Головачева АА. Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94–101. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401194>.
38. Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401194>.
39. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия при хронической мигрени и сочетанной хронической инсомнией: проспективное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5-2):110–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124052110>.
40. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Cognitive behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and concomitant chronic insomnia: a prospective, randomized trial. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(5-2):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124052110>.
41. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(прил. 1):31–37. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
42. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37>.
43. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJ et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007;8(Suppl. 1):S3–S47. Available at: <https://biblio.ugent.be/publication/411665>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.А. Головачева, А.А. Головачева**

Концепция и дизайн исследования – **В.А. Головачева**

Написание текста – **В.А. Головачева**

Сбор и обработка материала – **В.А. Головачева**

Обзор литературы – **В.А. Головачева**

Анализ материала – **В.А. Головачева, А.А. Головачева**

Статистическая обработка – **В.А. Головачева**

Редактирование – **В.А. Головачева, А.А. Головачева**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.А. Головачева, А.А. Головачева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva**

Study concept and design – **Veronika A. Golovacheva**

Text development – **Veronika A. Golovacheva**

Collection and processing of material – **Veronika A. Golovacheva**

Literature review – **Veronika A. Golovacheva**

Material analysis – **Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva**

Statistical processing – **Veronika A. Golovacheva**

Editing – **Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva**

Approval of the final version of the article – **Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva**

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; xoho.veronicka@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, ассистент и аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; angelika.golovacheva@gmail.com

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; xoho.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Assistant, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com