

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

Д-р Звжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2025, том 17, № 2

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,
перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2025;17(2):1–115.

Подписано в печать 15.04.2025.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

Л Е К Ц И Я

*Табеева Г.Р., Артеменко А.Р., Корешкина М.И., Осипова В.В., Сергеев А.В.,
Латышева Н.В., Бердникова А.В., Ковальчук Н.А., Филатова Е.Г., Амелин А.В.,
Азимова Ю.Э., Головачева В.А., Наприенко М.В., Парфенов В.А.*

Преодоление барьеров на пути эффективного ведения пациентов с мигренью (заявление экспертной группы по оптимизации помощи пациентам с мигренью)	4
--	---

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Ашибокова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н., Волель Б.А.

Междисциплинарный подход (невролог и психиатр) в терапии хронической головной боли напряжения	15
---	----

*Варако Н.А., Гридасова Ю.В., Ковязина М.С., Юсупова Д.Г.,
Зимин А.А., Зайцев А.Б., Васильева С.А., Даминов В.Д.,
Зинченко Ю.П., Сандалова Ю.А., Пирадов М.А., Супонева Н.А.*

Валидация русскоязычной версии опросника для оценки критичности к нарушениям у неврологических больных (Self-Awareness Deficit Interview, SADI)	22
--	----

Гусев В.В., Балужева Т.В., Зайцева О.В., Смирнов Д.А.

Применение ботулинического токсина у пациентов с дисфагией и сialореей в остром периоде ишемического инсульта	30
--	----

*Забирова А.Х., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю.,
Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А.*

Мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом	36
--	----

Киреева Н.В., Букреева Е.Г., Киреев Д.С.

12-летний опыт применения инъекций инкоботулоксина А в неврологической практике	44
---	----

Омарова М.А., Козин М.С., Бойко А.Н.

Различие профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентов с другими неврологическими заболеваниями	49
--	----

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Головачева А.А., Табеева Г.Р.

Хроническая неспецифическая боль в спине в сочетании с головной болью напряжения, вопросы оптимизации терапии	55
--	----

Менделевич В.Д., Нестерина М.К.

Психоневрологическая дилемма диагностики транзиторной амнезии. Случай 36-летней Татьяны	63
--	----

Косивцова О.В., Крутик О.М., Старчина Ю.А.

Позиционное головокружение: центральное и доброкачественное пароксизмальное головокружение	71
---	----

Строков И.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г.

Лечение хронической цервикобрахиалгии с использованием кинезиотерапии	76
---	----

Каток А.А., Хасанова Д.М., Хасанов И.А.

Лекарственные дискинезии при приеме флувоксамина	82
--	----

Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т., Вахнина Н.В., Исайкин И.А.

Дискогенная поясничная боль вследствие трещины фиброзного кольца	87
--	----

О Б З О Р Ы

Панков М.Ю., Костенко Е.В., Петрова Л.В., Филиппов М.С.

Интерфейс мозг—компьютер в восстановлении двигательной функции верхней конечности после инсульта	93
---	----

Табеева Г.Р.

Рациональный подход к купированию приступов мигрени	100
---	-----

Реверчук И.В.

Когнитивные нарушения при депрессии и сосудистой патологии	107
--	-----

LECTURE

*Tabeeva G.R., Artemenko A.R., Koreshkina M.I., Osipova V.V., Sergeev A.V.,
Latysheva N.V., Berdnikova A.V., Kovalchuk N.A., Filatova E.G., Amelin A.V.,
Azimova Yu.E., Golovacheva V.A., Naprienko M.V., Parfenov V.A.*

Overcoming obstacles to effective treatment of patients with migraine (Statement of the expert group on optimizing treatment of patients with migraine)	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Ashibokova K.M., Petelin D.S., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

Interdisciplinary approach (neurologist and psychiatrist) in the treatment of chronic tension-type headaches	15
--	----

*Varako N.A., Gridasova Yu.V., Kovyazina M.S., Yusupova D.G.,
Zimin A.A., Zaytsev A.B., Vasileva S.A., Daminov V.D.,
Zinchenko Yu.P., Sandalova Yu.A., Piradov M.A., Suponeva N.A.*

Validation of the Russian-language version of the Self-Awareness Deficit Interview (SADI)	22
---	----

Gusev V.V., Balueva T.V., Zayceva O.V., Smirnov D.A.

Use of botulinum toxin in patients with dysphagia and sialorrhea in acute ischemic stroke	30
---	----

*Zabirova A.Kh., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu.,
Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.*

Multitarget transcranial magnetic theta-burst stimulation in the correction of cognitive impairment in patients with progressive multiple sclerosis	36
--	----

Kireeva N.V., Bukreeva E.G., Kireev D.S.

12-year experience of incobotulinumtoxinA use in neurological practice	44
--	----

Omarova M.A., Kozin M.S., Boyko A.N.

Differences in cerebrospinal fluid microRNA profiles in patients with remitting multiple sclerosis and patients with other neurological diseases	49
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Golovacheva A.A., Tabeeva G.R.

Chronic non-specific low back pain in combination with tension-type headache, issues of therapy optimization	55
---	----

Mendelevich V.D., Nesterina M.K.

Psychoneurological dilemma of diagnosis of transient amnesia. The case of 36-year-old Tatyana	63
--	----

Kosivtsova O.V., Krutik O.M., Starchina Yu.A.

Positional vertigo: central and benign paroxysmal positional vertigo	71
--	----

Strokov I.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G.

Treatment of chronic cervicobrachialgia with the help of kinesiotherapy	76
---	----

Katok A.A., Khasanova D.M., Khasanov I.A.

Drug-induced dyskinesia when taking Fluvoxamine	82
---	----

Isaykin A.I., Akhmedzhanova L.T., Vakhnina N.V., Isaykin I.A.

Discogenic lumbar pain due to fibrous ring rupture	87
--	----

REVIEWS

Pankov M.Yu., Kostenko E.V., Petrova L.V., Filippov M.S.

The brain-computer interface in the recovery of upper limb motor function after stroke	93
--	----

Tabeeva G.R.

Rational approach to migraine attacks relief	100
--	-----

Reverchuk I.V.

Cognitive impairment in depression and vascular disease	107
---	-----

Преодолевая барьеры на пути эффективного ведения пациентов с мигренью (заявление экспертной группы по оптимизации помощи пациентам с мигренью)



Табеева Г.Р.¹, Артеменко А.Р.³, Корешкина М.И.⁴, Осипова В.В.^{5,6}, Сергеев А.В.¹,
Латышева Н.В.^{3,7}, Бердникова А.В.^{3,7}, Ковальчук Н.А.¹, Филатова Е.Г.³, Амелин А.В.⁸,
Азимова Ю.Э.^{5,9}, Головачева В.А.¹, Наприенко М.В.^{2,7}, Парфенов В.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ³кафедра нервных болезней Института
профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴АО «Медицинский центр РАМИ»,
Санкт-Петербург; ⁵ООО «Университетская клиника», Москва; ⁶ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический
центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷Клиника головной боли
и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна, Москва; ⁸кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
Санкт-Петербург; ⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 9;
³Россия, 119021, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 13, литера А;
⁵Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ⁶Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43, стр. 5;
⁷Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б; ⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8; ⁹Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Эффективное ведение пациентов с мигренью в повседневной практике, несмотря на разработанность основополагающих принципов и широкий арсенал терапевтических и профилактических средств, сопряжено с рядом хорошо идентифицированных препятствий. Среди множества барьеров на пути оказания эффективной помощи пациентам с мигренью можно выделить несколько ключевых факторов: низкая осведомленность пациентов о природе заболевания, его течении и прогнозе, методах лечения и профилактики, низкая обращаемость пациентов за медицинской помощью и неудовлетворительный уровень ее диагностики в клинической практике, недостаточный уровень подготовки врачей в области головной боли, неоптимальное использование стратегий симптоматического и профилактического лечения. В статье обсуждаются наиболее распространенные проблемы и стратегии оптимизации помощи пациентам с мигренью.

Ключевые слова: головная боль; мигрень; купирование приступов мигрени; профилактическая терапия мигрени.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; griabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Артеменко АР, Корешкина МИ, Осипова ВВ, Сергеев АВ, Латышева НВ, Бердникова АВ, Ковальчук НА, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Азимова ЮЭ, Головачева ВА, Наприенко МВ, Парфенов ВА. Преодолевая барьеры на пути эффективного ведения пациентов с мигренью (заявление экспертной группы по оптимизации помощи пациентам с мигренью). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):4–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-4-14

Overcoming obstacles to effective treatment of patients with migraine (Statement of the expert group on optimizing treatment of patients with migraine)

Tabeeva G.R.¹, Artemenko A.R.³, Koresheva M.I.⁴, Osipova V.V.^{5,6}, Sergeev A.V.¹, Latysheva N.V.^{3,7}, Berdnikova A.V.^{3,7},
Kovalchuk N.A.¹, Filatova E.G.³, Amelin A.V.⁸, Azimova Yu.E.^{5,9}, Golovacheva V.A.¹, Naprienko M.V.^{2,7}, Parfenov V.A.¹

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky
Institute of Clinical Medicine, ³Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴“Medical Center RAMI”, Saint-Petersburg; ⁵LLC “University
Clinic”, Moscow; ⁶Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷Acad. A. Vein
Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow; ⁸Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 9, Moscow 119991, Russia; ³8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴13, Kirochnaya St., Liter A, St. Petersburg 191014, Russia; ⁵39, Lyusinovskaya St., Build. 2,
Moscow 115093, Russia; ⁶43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia; ⁷10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia;
⁸6-8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁹8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Despite the development of basic principles and a wide arsenal of therapeutic and preventive agents, the effective treatment of migraine patients in daily practice is associated with some well-identified obstacles. Among many obstacles to effective treatment, several key factors can be identified: low patients' awareness of the nature of the disease, its course and prognosis, methods of treatment and prevention, low rate of patients' referral for medical care and unsatisfactory level of diagnosis in clinical practice, inadequate training of physicians in the field of headache, nonoptimal use of symptom management and preventive treatment strategies. The article discusses the most common problems and strategies to optimize treatment of migraine patients.

Keywords: headache; migraine; relief of migraine attacks; preventive therapy of migraine.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Artemenko AR, Koreshkina MI, Osipova VV, Sergeev AV, Latysheva NV, Berdnikova AV, Kovalchuk NA, Filatova EG, Amelin AV, Azimova YuE, Golovacheva VA, Naprienko MV, Parfenov VA. Overcoming obstacles to effective treatment of patients with migraine (Statement of the expert group on optimizing treatment of patients with migraine). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):4–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-4-14

В 2015 г. все государства — члены Организации Объединенных Наций приняли Программу устойчивого развития общества в области «Обеспечения здоровой жизни и действия благополучию всех людей» на период до 2030 г. (ASD-2030), в которой в качестве одной из важнейших целей указаны меры, которые направлены на снижение смертности и бремени болезней [1]. Перспектива достижения этих целей в области головной боли, согласно заявлению экспертной группы специалистов [2], должна быть направлена на преодоление барьеров на пути эффективной помощи пациентам. Головная боль — одна из наиболее значимых проблем здравоохранения, которая должна адекватно решаться на глобальном уровне [2]. Согласно последним оценкам Глобального исследования бремени болезней (the Global Burden of Disease, GBD), только в 2019 г. было зарегистрировано 793,8 млн случаев первичной головной боли, ее распространенность составила 2,6 млрд случаев, и в общей сложности на них приходится 46,6 млн лет, прожитых с инвалидизацией (years lost due to disability, YLD) [3]. С точки зрения показателей YLD в мире головная боль занимает 3-е место, а в возрасте 15–49 лет она занимает 1-е место и составляет 8% от общего числа YLD [3]. Мигрень занимает ведущее положение в этом ряду не только из-за высокой распространенности, но и в силу ее значительного бремени для пациентов и общества в целом. Согласно данным исследования GBD 2021, в период с 1990 по 2021 г. глобальное бремя мигрени значительно возросло: распространенность увеличилась на 58,15%, с 732,56 млн до 1,16 млрд случаев, а заболеваемость увеличилась на 42,06%. Число лет с поправкой на инвалидизацию (disability-adjusted life years, DALY) также увеличилось на 58,27% [3], причем показатели заболеваемости и распространенности у мужчин росли в четыре-пять раз быстрее, а у подростков (младше 20 лет) наблюдался самый быстрый рост распространенности и DALY. Прогностический анализ предполагает, что распространенность мигрени продолжит расти до 2050 г., особенно среди мужчин и подростков [4].

Эффективное ведение пациентов с мигренью остается значимой проблемой клинической практики, оно сопряжено с целым рядом препятствий, преодоление которых достижимо с учетом современных стратегий специализированной помощи. В данной статье обсуждаются наиболее частые и распространенные проблемы практического ведения пациентов с мигренью и определены пути оптимизации помощи этим пациентам.

Барьеры на пути ведения пациентов с мигренью

Распространенность и бремя мигрени

По данным GBD 2019, во всем мире мигренью страдает более миллиарда человек, а ее распространенность в популяции составляет около 14% (18,9% среди женщин и 8,9% среди мужчин) [5]. Глобальное бремя мигрени определяется совокупностью факторов, определяющих как снижение качества жизни пациентов, нарушение социального, профессионального и повседневного функционирования, так и финансовые затраты, связанные с заболеванием [6, 7].

Несмотря на то что мигрень имеет в целом благоприятный прогноз, она характеризуется существенным влиянием на трудоспособность. В среднем пациенты с эпизодической мигренью (ЭМ) теряют около 2 нед рабочего времени в год, что соответствует потере примерно 3,5 ч в неделю; при этом мигрень занимает первое место среди всех заболеваний по этому показателю [8]. Среди работающих пациентов с мигренью по сравнению с лицами без нее отмечаются более высокие показатели как пропусков рабочих дней, так и числа дней со снижением производительности труда («презентеизм») [8, 9].

Обращаемость пациентов с мигренью за медицинской помощью и уровень ее диагностики в клинической практике

Своевременное обращение за медицинской помощью является облигатным условием эффективного функционирования пациента и поддержания качества его жизни. В этом аспекте важны как адекватная диагностика заболевания, так и использование оптимальных терапевтических подходов. Уровень первичной обращаемости пациентов с головной болью стабильно низкий во всех популяциях. В целом примерно 60–70% людей с мигренью никогда не обращаются за медицинской помощью [8]. Предполагается, что отсутствие осведомленности о головной боли способствует низкому уровню консультаций с врачом [10].

С одной стороны, своевременное обращение необходимо для исключения потенциально опасных причин и любых форм вторичной головной боли, а с другой — для верификации мигрени, что позволит разработать индивидуальные стратегии ее лечения исходя из возможностей применения последних достижений в области ее эффективного лечения. Низкий уровень осведомленности лиц о характере имеющейся у них головной боли продемонстрирован в ряде специальных исследований. Так, в большом популяцион-

ном исследовании в Италии Р. Brusa и соавт. [11] выявили, что около $\frac{1}{3}$ всех людей, страдающих головной болью, и $\frac{1}{3}$ людей, страдающих мигренью, не знают о своем диагнозе и не наблюдаются у врачей. Сходные данные получены в большом российском интернет-исследовании [12]. В российской популяции среди 1598 опрошенных 1490 испытывали головную боль, 937 участников отметили у себя симптомы мигрени, но диагноз мигрени был установлен только у 542 (58,4%) пациентов [12]. Среди 405 пациентов с хронической головной болью у 37% лиц она соответствовала критериям мигрени, между тем только у 40% из них был установлен этот диагноз, что указывает на низкий уровень диагностики мигрени и в российской популяции [12].

Важной проблемой неоптимального ведения пациентов является низкое качество диагностики даже в случае обращения к специалистам. В диагностике формы головной боли 30% врачей не всегда используют критерии Международной классификации головных болей 3-го издания (МКГБ-3), а 7% — не применяют их вовсе [13]. Одним из существенных препятствий для обращения за помощью пациентов даже с частыми приступами мигрени могут быть недоверие к практикующим врачам и общая неудовлетворенность медицинской помощью. Так, недавний отчет Wellcome Trust об отношении к здравоохранению в мире показал, что доверяют врачам и медсестрам 65% опрошенных в Европе, Австралии и Новой Зеландии; 52% — в Северной Америке и 26% — в Японии [14]. Одной из наиболее частых причин отказа пациентов с мигренью от посещения врача является длительное ожидание приема врача, особенно врача-специалиста/невролога; а среди недостаточно осведомленных о своем заболевании молодых пациентов — сомнения в правильности выбора специалиста для консультации [15]. Еще одной вероятной причиной является стигматизация — социальная проблема негативного отношения к людям, страдающим различными заболеваниями [16]. Со стигматизацией сталкиваются 31,7% людей с мигренью [17].

Проблемы эффективного обезболивания при мигрени в клинической практике

Стратегия купирования приступов мигрени предполагает возможность выбора лекарственного средства (ЛС) не только на основе эффективности и безопасности, но также с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. ЛС с доказанной эффективностью при мигрени включают как безрецептурные, так и рецептурные препараты, и их можно сгруппировать в пять широко используемых классов препаратов: агонисты рецепторов серотонина 5-HT_{1B-1D} (т. е. триптаны); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); опиоиды; барбитураты, содержащие анальгетики, и алкалоиды спорыньи [18]. Противорвотные средства, миорелаксанты, простые анальгетики, анальгетические комбинации, методы нейростимуляции и поведенческие методы лечения также могут использоваться в качестве симптоматического лечения. Несмотря на широкий выбор ЛС, в реальной практике удовлетворенность пациентов эффективным контролем приступов остается на низком уровне [19]. Анализ причин низкого уровня контроля над приступами и предпочтений пациентов является ключом для построения индивидуального подхода к выбору стратегии купирования приступов.

В целом в исследованиях паттернов симптоматической терапии мигрени и ее эффектов показаны однозначные выводы о низкой удовлетворенности пациентов [20]. По данным исследования AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention Study), почти 40% пациентов недовольны текущим контролем приступов [21]. Опросы пациентов об их отношении к препаратам для купирования мигрени показывают, что наиболее важными характеристиками при выборе ЛС являются быстрое начало облегчения боли, полное купирование, незначительное количество или отсутствие побочных эффектов (ПЭ) и отсутствие рецидивов головной боли [22–24]. Наиболее часто пациенты отмечают, что облегчение боли занимает слишком много времени или оно непостоянное, что боль часто возвращается даже после купирования или что прием лекарств приводит к нежелательным явлениям (НЯ) [23]. При этом хорошо известно, что низкая эффективность купирования приступов у пациентов с ЭМ связана с повышением риска развития у них хронической мигрени (ХМ) [25].

В исследовании MAST (Migraine in America Symptoms and Treatment Study — Симптомы и лечение мигрени в Америке) проведен анализ неудовлетворенных потребностей пациентов в симптоматическом лечении среди лиц, использующих пероральные рецептурные препараты от мигрени [19]. Из 15 133 респондентов 26,0% сообщили о текущем использовании рецептурных ЛС. Были выявлены три области неудовлетворенных потребностей: неадекватный ответ на лечение (т. е. неадекватное 2-часовое освобождение от боли, рецидив в течение 24 ч после первоначального облегчения), сложные характеристики приступа (быстрое начало приступа, головная боль, связанная со сном) и уникальные характеристики пациента (чрезмерное употребление опиоидов или барбитуратов, сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания). Подавляющее большинство участников (95,8%) имели по крайней мере одну область неудовлетворенных потребностей. При этом на проблемы, связанные с самими приступами, указывали почти 90% респондентов, а неудовлетворенные потребности, связанные с неадекватным ответом на лечение, были отмечены у $\frac{3}{4}$ из них (74,1%) [19].

Проблемы профилактической терапии мигрени в клинической практике

Стратегия превентивной (профилактической) терапии мигрени не только имеет большое значение с точки зрения снижения частоты, тяжести приступов головной боли, улучшения ответа на анальгетики и сокращения их потребления, снижения потребности в медицинской помощи, но также влияет на течение мигрени в целом и улучшение качества жизни пациентов. На современном этапе наблюдается тенденция к все более частому применению профилактической терапии мигрени, учитывая расширение арсенала превентивных средств [26–28]. Расширение возможностей профилактического лечения связано с появлением новых высокоэффективных таргетных препаратов, в частности моноклональных антител против кальцитонин-ген-родственного пептида (анти-CGRP mAT), которые в наибольшей степени соответствуют потребностям пациентов: обладают хорошей переносимостью, быстротой наступления эффекта и высокой эффективностью [15]. Однако имеются существ-

венные неудовлетворенные потребности в современном профилактическом лечении мигрени, ограничивающие его эффективность и доступность [29].

Недостаточный охват нуждающихся в профилактическом лечении и ограниченная осведомленность пациентов с мигренью о его преимуществах являются существенным препятствием для эффективной помощи. Частота применения профилактического лечения остается недостаточной и составляет от 16 до 26% среди нуждающихся в подобном лечении пациентов с мигренью [30, 31]. Причинами являются недооценка пациентами и даже врачами тяжести заболевания и негативного влияния мигрени на повседневную жизнь, недостаточная информированность о современных возможностях профилактического лечения. Например, согласно результатам исследования EPISCOPE, даже среди пациентов с ХМ 48% никогда не пробовали профилактическое лечение [15].

Недостаточная эффективность и неудовлетворенность лечением, особенно в том, что касается традиционных пероральных ЛС (бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты, антагонисты рецепторов ангиотензина II и др.), хорошо известны. До 33% пациентов недовольны проведенной профилактической терапией [15]. Причинами являются недостаточная эффективность, большое число НЯ и противопоказаний, сложность подбора дозировок [15]. Так, эффективность профилактического лечения с применением таблетированных препаратов в среднем не превышает 45–50% [29], а у 24% пациентов оно не эффективно [30].

Устойчивость (резистентность, рефрактерность) к профилактической терапии является сложной и не до конца решенной проблемой ведения пациентов с мигренью [32]. Такие пациенты страдают от изнуряющей головной боли на протяжении более 8 дней в месяц при отсутствии эффекта, непереносимости или противопоказаниях к приему трех и более классов профилактических препаратов (резистентная мигрень) или всех классов препаратов (рефрактерная мигрень), составляя от 5 до 10% в популяции пациентов с этим заболеванием [33].

Слабая изученность предикторов эффективности связана с тем, что подбор ЛС для профилактического лечения мигрени традиционно осуществляется методом «проб и ошибок»: начинают с препаратов первого выбора, далее при необходимости используют препараты второго и третьего выбора или комбинацию препаратов разных классов [34]. Это связано с отсутствием надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии у конкретного пациента.

НЯ и низкая приверженность терапии — распространенная проблема клинической практики. Традиционное профилактическое лечение мигрени пероральными препаратами часто сопровождается НЯ, включая сонливость, изменение массы тела, когнитивные нарушения, эректильную дисфункцию, гепато- и кардиотоксичность [35]. НЯ ухудшают доверие пациента к врачу, заставляют пациентов отказываться от терапии или изменять рекомендованную схему лечения, вследствие чего менее 30% пациентов с мигренью принимают лекарства правильно [36], что повышает риск злоупотребления обезболивающими препаратами, хронизации мигрени и развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [36]. Прекращают профилактическое

лечение пероральными препаратами в течение полугода 75% пациентов, при этом большинство — в течение первых 2 мес [37].

Ограниченная доступность современных методов лечения является существенным препятствием для широкого круга пациентов, нуждающихся в профилактическом лечении. Современные высокоэффективные профилактические средства, такие как анти-CGRP мАТ, гепанты, ботулинический токсин типа А (БТА), зачастую недоступны. Основными причинами этого являются высокая стоимость препаратов и/или отсутствие их регистрации в некоторых странах [35]. Например, из шести таргетных препаратов, влияющих на путь CGRP (четыре мАТ и два гепанта), разработанных для профилактического лечения мигрени у взрослых, в России зарегистрированы только два антитела (фреманезумаб и эренумаб) и один гепант (атогепант) [38]. С другой стороны, недостаточно доступными остаются и некоторые нелекарственные методы [39, 40].

Пути оптимизации помощи пациентам с мигренью

Общие принципы

Стратегии оптимальной помощи пациентам с мигренью предполагают рассмотрение нескольких важных подходов, каждый из которых требует их оценки с точки зрения возможностей применения в реальной клинической практике.

Повышение осведомленности пациентов с мигренью является необходимым условием своевременной ее диагностики, выработки стратегий ее самоконтроля, повышения приверженности терапии и, наконец, адекватной оценки эффективности лечения в целом. Основная проблема низкой осведомленности о мигрени и, соответственно, низкой обращаемости пациентов за медицинской помощью связана с отсутствием информации, услуг и культуры в отношении мигрени. Многие пациенты не имеют удовлетворительных знаний о заболевании, его течении и прогнозе, симптомах, а также возможностях лечения. Некоторые исследования демонстрируют, что среди пациентов с мигренью существует очевидное несоответствие между усилиями в поиске эффективной стратегии лечения и степенью удовлетворенности ее контролем в целом [41].

Обучение врачей общей практики, терапевтов, неврологов с использованием образовательных программ по проблеме головной боли является ключевым фактором для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с мигренью. Основные проблемы эффективного ведения пациентов с мигренью связаны с отсутствием личной подготовки медицинских работников, особенно на этапе первичной помощи, что выявлено в ходе больших исследований в реальной клинической практике [42]. Необходимость повышения образовательного уровня в отношении мигрени определяется прежде всего низким уровнем ее верификации, поскольку в целом ее адекватная диагностика осуществляется не более чем в 40% случаев. Кроме того, существенный вклад вносит фактор поздней постановки диагноза даже в условиях неоднократных обращений пациентов по поводу головной боли к различным специалистам. Пациент с мигренью получает правильный диагноз примерно через 10 лет после дебюта заболевания и посещает по крайней мере четыре

медицинских центра, прежде чем будет найдена оптимальная стратегия терапии [43]. Организация специализированной помощи и специализированных центров головной боли может обеспечить эффективное ведение наиболее сложных с диагностической и терапевтической точки зрения пациентов.

Построение эффективного диалога с пациентом является ключевой стратегией для обеспечения партнерских и доверительных взаимоотношений, что позволит как сформировать у пациента адекватные представления о заболевании и стратегии его самоконтроля, так и обеспечить возможности длительного наблюдения и повышения приверженности фармакологическим и нефармакологическим методам лечения. Важнейшим этапом является сообщение о диагнозе мигрени с применением четырех принципов: ясность изложения (доступным для пациента языком), релевантность (учет особенностей пациента), чувствительность (общение в терминах, которые не вызывают негативных эмоций), подкрепление (повторение наиболее важных аспектов с изменением формулировок) [44]. Неотъемлемым аспектом общения должно стать обсуждение с пациентом всех доступных возможностей лечения и приемлемости их в конкретном случае. Также необходимо сообщить о важности выработки адекватных поведенческих стратегий, соблюдения всех рекомендаций, режима и длительности терапии, принципов купирования приступов и мониторинга течения заболевания на фоне проводимого лечения.

Пациент-ориентированный подход — базовое условие успешной терапии мигрени. Объяснение природы заболевания, ее благоприятного прогноза в целом, поддержка, обсуждение реалистичных возможностей и ожиданий от лечения являются ключевыми факторами эффективного ведения пациентов. Принимая во внимание значительную межиндивидуальную вариабельность проявлений мигрени, стратегии выбора терапии могут быть различными. Учет таких важных факторов, как пол, возраст, образ жизни, особенности личности, наличие коморбидных расстройств, сопутствующая терапия, опыт предшествующего лечения мигрени, известные триггеры и форма мигрени, избыточное потребление анальгетиков и других ЛС, может служить дополнительным фактором, определяющим приоритеты при выборе стратегии лечения.

Приверженность пациента выполнению рекомендаций по фармакологическому и нефармакологическому лечению, с одной стороны, обеспечивает условия для эффективного лечения, а с другой — свидетельствует о мотивированности на достижение эффективного контроля над заболеванием. Повышению уровня приверженности способствуют применение вышеупомянутых общих принципов ведения пациентов с мигренью, а также обеспечение обратной связи с возможностью непрерывного наблюдения за пациентом.

Контроль триггеров является важной частью нефармакологического профилактического лечения мигрени [45]. Известно, что часть приступов мигрени могут провоцироваться различными факторами (нарушения сна, голод, менструальный цикл, стресс, избыточный прием кофеина и др.). Выявление и элиминация воздействия этих факторов у ряда пациентов могут обеспечить профилактический эффект и привести к некоторому снижению частоты приступов.

Оценка эффективности терапии и наблюдение пациентов являются ключевым условием эффективной терапии. Ответ на профилактическую терапию мигрени правильно оценивать через 2–3 мес от начала или изменения лечения, при эффективности терапии последующее наблюдение необходимо проводить с интервалом 3–6 мес [46]. Для удобства и объективизации оценки результатов лечения важно использовать дневник головной боли. Оценку результатов терапии необходимо проводить, тщательно анализируя данные опроса пациента и дневника головной боли. Эффективность профилактического лечения может нарастать постепенно, достаточно медленно — через 2–3 мес от начала применения.

Верификация и лечение коморбидных расстройств и ЛИГБ — один из важнейших факторов, определяющих эффективность ведения пациентов, и одновременно условие для определения приоритетной стратегии лечения наиболее тяжелой категории пациентов, в том числе с резистентными формами заболевания. С целью повышения эффективности лечения и приверженности терапии важным шагом является активное выявление и корректное самостоятельное лечение коморбидной патологии, а также избыточного приема анальгетиков.

Оптимизация диагностики мигрени

Диагностика мигрени основывается на проведении клинического интервью со сбором жалоб, анамнеза и оценкой специфических клинических проявлений мигрени в соответствии с МКГБ-3 [34, 47]. Нейровизуализация не показана пациентам с повторяющейся головной болью и с типичными признаками мигрени, нормальными результатами неврологического обследования и отсутствием «красных флагов» [34, 47]. Помимо нейровизуализации, также не требуется рутинное назначение таких исследований, как электроэнцефалография, магнитно-резонансная и/или компьютерная томография шейного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, обследование носовых пазух [34].

Обязательным условием корректной диагностики мигрени является использование диагностических критериев МКГБ-3 [34, 47]. Мигрень подразделяют на несколько форм: без ауры и с аурой (развивается у $1/3$ пациентов), по частоте приступов — на ЭМ (<15 дней в месяц) и ХМ (≥ 15 дней в месяц) [47]. Кроме этого, выделяют частую ЭМ (10–14 дней в месяц), так как при данной частоте мигрень имеет высокий потенциал хронизации и по клиническим проявлениям более близка к хронической форме, чем к эпизодической. Для скрининговой диагностики в условиях ограниченного времени приема рекомендуется применение теста ID Migraine [48].

Между тем постановка диагноза требует учета множества особенностей проявлений мигрени. В первую очередь, известно, что односторонний характер боли не является обязательным критерием для постановки диагноза «мигрень». Поскольку интерпретация интенсивности боли является субъективной и различается у разных пациентов, наиболее достоверным для определения выраженности боли является вопрос о степени дезадаптации в период приступа. При уточнении связи усиления головной боли с физической активностью следует выяснить, не усиливается ли головная боль при наклоне, ходьбе по лестнице, есть ли

ощущение потребности избегать движений головой. Частым симптомом приступа является боль в шее в сочетании с другими проявлениями мигрени. Что касается проявлений фото- и фонофобии, то не всегда речь идет о тяжелой непереносимости внешних воздействий, и следует задать пациенту уточняющий вопрос, есть ли во время приступа потребность находиться в затемненном тихом помещении, избегая социальных контактов, есть ли повышенная чувствительность к обычному свету и звуку. Верификация ауры мигрени также имеет особенности. Следует дифференцировать ее с продромальными симптомами мигрени, такими как гиперчувствительность к свету или звуку, жажда, боль в шее, усталость, эмоциональное возбуждение, нарушения мышления, головокружение, зевота, «звездочки в глазах» [34, 49, 50].

Кроме определения соответствия критериям диагностики, можно оценить дополнительные сведения из анамнеза, такие как опыт применения триптанов для купирования приступов головной боли, ее семейный анамнез, связь с менструальным циклом у женщин, наличие определенных триггеров боли. Наиболее актуальными триггерами являются: эмоциональный стресс, гормональные изменения у женщин, пропуск приема пищи, изменения погоды, нарушения сна, запахи, алкоголь, жара, физические упражнения, сексуальная активность [51].

Таким образом, диагностика мигрени является комплексной и включает в себя как правильное построение клинического интервью для оценки соответствия головной боли диагностическим критериям МКГБ-3, так и оценку сопутствующих симптомов и исключение вторичных причин головной боли.

Оптимизация симптоматической терапии приступов мигрени

Цели лечения приступа мигрени были определены в Заявлении о консенсусной позиции Американского общества по изучению головной боли (American Headache Society, AHS) 2019 г. [52]: 1) быстрое и постоянное освобождение от боли и связанных с ней симптомов без рецидива; 2) восстановление способности функционировать; 3) минимальная потребность в повторном приеме ЛС или дополнительном обезболивании; 4) оптимальный уход за собой и сокращение последующего использования ресурсов (визиты в отделение неотложной помощи, диагностическая визуализация, посещение врача и амбулаторного инфузионного центра и т. д.); 5) отсутствие ПЭ или незначительные ПЭ.

К сожалению, эти цели не всегда достигаются из-за неэффективности ЛС или наличия ПЭ [35]. Например, НПВП имеют много ПЭ (нефротоксичность, склонность к кровотечениям, желудочно-кишечные расстройства), триптаны эффективны у 18–50% пациентов, но должны назначаться с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска и не рекомендуются пациентам с анамнезом цереброваскулярных заболеваний и установленным сердечно-сосудистым заболеванием из-за вазоконстрикции в основе их фармакологического действия [35]. Среди пациентов с ЭМ 19,1% мужчин и 18,6% женщин имеют три или более сердечно-сосудистых фактора риска (гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия), 73,4 и 69,5% соответственно имеют по крайней мере один из них [21]. Таким образом, значитель-

ная часть лиц, страдающих мигренью, испытывают трудности с купированием приступов и имеют тенденцию к злоупотреблению другими категориями препаратов, которые также не являются безопасными или могут оказаться неэффективными.

Определенные надежды связаны с использованием новых ЛС, которые могли бы преодолеть эти ограничения. Предполагается, что антагонисты рецепторов CGRP (гепанты) и агонисты 5-HT_{1F}-рецепторов (дитаны) обладают по крайней мере сопоставимой эффективностью, при этом не имеют зарегистрированных рисков злоупотребления и, по-видимому, не имеют сердечно-сосудистых противопоказаний [53, 54]. Поскольку эти новые препараты были недавно одобрены и пока не нашли широкого применения, необходим более длительный клинический опыт для точного определения НЯ, в основном у людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и во время беременности.

На протяжении более чем 30 лет традиционными средствами лечения приступов мигрени в клинической практике являются НПВП, триптаны и препараты эрготамина [55]. На основании специальных клинических исследований были определены три основных подхода к выбору симптоматического средства на основе тяжести приступов мигрени: стратифицированный, ступенчатый в последовательных приступах и ступенчатый в пределах одного приступа [56]. Стратифицированный выбор ЛС основан на тяжести приступов и рассматривается как наиболее эффективный подход. Тяжесть приступа головной боли у пациентов с мигренью оценивается совокупно, исходя из ее интенсивности и нарушения функциональной активности. При легкой и умеренной тяжести приступов можно начать с ацетаминофена или НПВП. Если это окажется безуспешным, можно попробовать использовать специфические средства. Однако для пациентов с тяжелыми инвалидизирующими приступами их применение предпочтительно, если нет противопоказаний [34]. Даже в условиях использования стратификации приступов мигрени их эффективный контроль достигается далеко не всегда и могут потребоваться дополнительные стратегии оптимизации купирования головной боли.

Оптимизация профилактической терапии мигрени

Целями профилактического лечения мигрени являются снижение частоты, тяжести, продолжительности приступов и восстановление функционирования пациента, а также улучшение ответа на купирование приступов и минимизация использования симптоматических ЛС [57]. Профилактическое лечение рекомендуется пациентам, у которых наблюдается три и более тяжелых дезадаптирующих приступа головной боли в месяц при адекватном их купировании или ≥8 дней с головной болью в месяц, а также пациентам с пролонгированной аурой, даже при небольшой частоте приступов [34]. Также следует рассмотреть возможность ее применения при неэффективности или плохой переносимости препаратов для купирования приступов, при ХМ, наличии ЛИГБ, у пациентов с подтипами мигрени, представляющими риск в отношении инсульта (мигренозный инфаркт или мигренозный статус в анамнезе, мигрень со стволовой аурой, гемиплегическая мигрень), а также при наличии тяжелых коморбидных нарушений (депрессия, тревога, фобии, диссомния) и предпочтений пациента [34].

Целостный подход к терапии мигрени предполагает рассмотрение возможностей модификации стиля жизни и использование нефармакологических методов [39, 57]. Многие пациенты могут получить заметное облегчение течения заболевания при модификации образа жизни, включая соблюдение гигиены сна, физические упражнения и диету, ведение дневника головной боли и использование методов управления стрессом. Установлено, что многие модальности нефармакологических методов также эффективны в профилактике мигрени и рекомендованы к применению. Они включают когнитивно-поведенческую терапию, биологическую обратную связь и обучение методам релаксации [39].

При выборе фармакологического профилактического лечения следует в первую очередь рассмотреть препараты с высоким уровнем эффективности [57]. Однако на выбор лечения влияют сопутствующие заболевания, индивидуальные предпочтения пациента, неблагоприятные эффекты и доступность ЛС [52].

Согласно российским национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению мигрени [34], к средствам первого выбора относятся бета-адреноблокаторы (метопролол и пропранолол), противоэпилептические препараты (топирамат), БТА — гемагглютинин комплекс (только для лечения ХМ), а также анти-CGRP МАТ (фреманезумаб и эренумаб). ЛС второго выбора включают бета-адреноблокаторы (атенолол), антиконвульсанты (вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [34]. При недостаточном успехе монотерапии может быть полезным одновременное применение препаратов из разных классов (комбинированная или политерапия), что позволяет влиять на сложные и разнообразные патофизиологические механизмы мигрени [58].

Новые методы (БТА, анти-CGRP МАТ, низкомолекулярные антагонисты рецепторов CGRP — гепанты) расширили возможности профилактической терапии и показали более высокую частоту ответов (на 50, 75 и даже 100% по сравнению с плацебо), а также хорошую переносимость [59–61]. Комбинация новых методов, направленных на путь CGRP, является одной из наиболее перспективных современных стратегий в достижении высокой и стабильной эффективности профилактического лечения мигрени [62, 63]. Однако высокая стоимость комбинаций препаратов, влияющих на путь CGRP, таких как БТА, анти-CGRP МАТ и гепанты, препятствует широкому применению данного подхода в реальной клинической практике.

Эффективность профилактического лечения значительно варьирует в зависимости от индивидуальных характеристик пациента, таких как генетические особенности, клинико-демографические характеристики, коморбидные заболевания и образ жизни. Это затрудняет выбор оптимального лечения для каждого пациента. Поэтому персонализированное профилактическое лечение остается одной из ключевых неудовлетворенных потребностей в лечении мигрени.

Генетические факторы могут определять не только предрасположенность к развитию мигрени, но и особенности клинических проявлений заболевания, связь с коморбидной патологией и особенностями личности, чувствительность или резистентность к лечению и развитию ЛИГБ

[64]. Генетические особенности также определяют фармакокинетику и фармакодинамику терапевтического средства у конкретного пациента, что влияет на успех лечения [65].

Клинические и демографические факторы, такие как пол, возраст, форма мигрени, коморбидные расстройства и особенности личности, триггерные факторы и образ жизни, во многом определяют различия в эффективности профилактической терапии. Мигрень чаще встречается у женщин, и гормональные изменения (например, связанные с менструальным циклом) изменяют ответ на лечение [66]. Например, тяжелые менструально-ассоциированные приступы мигрени плохо поддаются традиционной профилактике, требуют применения специальных терапевтических стратегий — «краткосрочной» профилактики или применения гормональной терапии.

Коморбидные заболевания могут изменять восприятие боли и способствовать хронизации мигрени [67], а сопутствующие психические заболевания (тревожные расстройства, депрессивные расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства) и акцентуации личности (тревожно-мнительный/ипохондрический, истероидный типы) могут ухудшать течение мигрени, повышать риск злоупотребления обезболивающими препаратами и риск развития ЛИГБ [68]. ХМ ассоциируется с персистирующей центральной сенситизацией, что может снижать эффективность большинства традиционных препаратов профилактической терапии и требует длительного (не менее 12 мес) лечения препаратами с доказанной эффективностью при этой форме мигрени (БТА, анти-CGRP МАТ, топирамат) [34].

Традиционные превентивные ЛС, такие как бета-блокаторы, антидепрессанты и антигистаминные препараты, обладают различными НЯ, которые могут вызывать проблемы с соблюдением режима лечения: в повседневной практике только 10% пациентов с мигренью соблюдают приверженность профилактической терапии [69]. Это часто влечет за собой чрезмерное потребление анальгетиков, полипрагмазию, что может привести к хронизации заболевания и терапевтической резистентности [30]. Оптимальным подходом в этих случаях может быть лечение анти-CGRP МАТ и БТА, которое хорошо переносится, и пациенты редко отказываются от лечения [15]. Например, 94% пациентов с мигренью длительно сохраняют приверженность терапии анти-CGRP МАТ [70].

Особую сложность представляет лечение пациентов с мигренью, устойчивой к традиционной терапии [71]. По мнению экспертов, выделение рефрактерной мигрени является важным с точки зрения лучшего понимания природы заболевания, разработки новых методов лечения, создания пациент-ориентированных подходов к терапии и показаний для применения полифармакотерапии и методов инвазивной нейростимуляции [33, 72].

В целом независимо от выбранной стратегии профилактики начинать профилактическое лечение следует на ранней стадии заболевания, чтобы предотвратить снижение качества жизни и уменьшить бремя мигрени.

Заключение

Мигрень — распространенное и одновременно тяжелое заболевание, имеющее длительное, хроническое течение, которое сопряжено со значительной дезадаптацией.

Несмотря на разработанность основополагающих принципов и широкий арсенал терапевтических и профилактических возможностей, проблема эффективной помощи этим пациентам обусловлена рядом препятствий, преодоление которых возможно с учетом современных стратегий управления заболеванием. Масштабные клинико-эпидемиологические исследования демонстрируют, что среди множества барьеров на пути оказания эффективной помощи пациентам с мигренью можно выделить несколько ключевых аспектов:

1. Низкая осведомленность пациентов о природе заболевания, его течении и прогнозе, методах лечения и профилактики.
2. Низкий уровень обращаемости пациентов за медицинской помощью и низкий уровень ее диагностики в клинической практике.
3. Недостаточный уровень подготовки врачей в области головной боли.
4. Неоптимальное использование стратегий симптоматического лечения приступов мигрени.
5. Недостаточное и не оптимальное применение профилактических мероприятий.

Анализ этих проблем практического ведения пациентов с мигренью позволяет сформулировать некоторые пути их решения. Просветительная работа по улучшению осведомленности пациентов и совершенствование образовательных программ для врачей, а также организация специализированной помощи разных уровней в полной мере способствуют оптимизации помощи больным. Диагностика

мигрени доступна на уровне клинического анализа, на основании детального анализа жалоб и анамнеза пациента и в большинстве случаев не требует дополнительного обследования пациента. Оптимизация диагностики должна идти по пути комплексного анализа клинических данных, использования формальных диагностических критериев, но с обязательным анализом характера течения заболевания, наследственности, триггеров, выявлением факторов, усугубляющих течение заболевания и влияющих на эффективность симптоматического и профилактического ее лечения.

Клинический полиморфизм мигрени, существование ее в разных формах, типах течения требует построения персонализированных стратегий, в рамках которых должны рассматриваться отдельно пациенты с ХМ, ЛИГБ, коморбидными расстройствами, а также пациенты с терапевтически резистентными формами. Предложены некоторые меры оптимизации симптоматической терапии с учетом профиля пациента и персональных характеристик и сопутствующих расстройств. Понятие «профилактическое лечение» должно предполагать комплексное использование доступных стратегий, включая модификацию образа жизни, нефармакологические подходы и построение индивидуализированных программ профилактики. Арсенал этих возможностей существенно расширился в последние годы благодаря внедрению в клиническую практику новых таргетных ЛС. Облегчение доступа к современным методам лечения позволяет существенно улучшить исходы заболевания в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. United Nations (2015). Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. United Nations, New York. A/RES/70/1. Available at: https://sdgs.un.org/sites/default/files/publications/21252030_Agenda_for_Sustainable_Development_web.pdf (accessed 01.06.2023).
2. Martelletti P, Leonardi M, Ashina M, et al. Rethinking headache as a global public health case model for reaching the SDG 3 HEALTH by 2030. *J Headache Pain*. 2023 Oct 27;24(1):140. doi: 10.1186/s10194-023-01666-2
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1
4. Dong L, Dong W, Jin Y, et al. The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region. *Pain Ther*. 2025 Feb;14(1):297–315. doi: 10.1007/s40122-024-00690-7. Epub 2024 Dec 11.
5. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr 12;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2
6. Blumenfeld AM. Clinician-Patient Dialogue About Preventive Chronic Migraine Treatment. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720959935. doi: 10.1177/2150132720959935
7. Глембоцкая ГТ, Козуб ОВ. Фармако-экономическая оценка «бремени» мигрени в РФ. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(2):83–6. [Glembotskaya GT, Kozub OV. Pharmacyeconomy estimation “burden” of migraine in Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;22(2):83–6 (In Russ.)].
8. Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain*. 2021 Apr 21;22(1):29. doi: 10.1186/s10194-021-01243-5
9. Begasse de Dhaem O, Sakai F. Migraine in the workplace. *eNeurologicalSci*. 2022 Jun 6;27:100408. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100408
10. Igarashi H, Sano H, Kondo H, et al. Characteristics of patients who seek medical attention for headache and those who do not: cross-sectional survey and linked medical claims data analysis in Japan. *BMJ Open*. 2024 Apr 29;14(4):e077686. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077686
11. Brusa P, Allais G, Scarinzi C, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211191. doi: 10.1371/journal.pone.0211191
12. Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81–7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81–7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].
13. Gendolla A, Brown JD, Mercadante AR, et al. The incremental burden and healthcare resource utilization among people with migraine in Europe: Insights from the 2020 European National Health and Wellness Survey. *Cephalalgia*. 2024 Dec;44(12):3331024241276415. doi: 10.1177/03331024241276415
14. Gallup. Wellcome Global Monitor – First Wave Findings. 2019. Available at: <https://wellcome.org/reports/wellcome-global-monitor/2018>

15. Groth M, Katsarava Z, Ehrlich M. Results of the gErman migraine PatIent Survey on medical Care and prOPhylactic treatment Experience (EPISCOPE). *Sci Rep*. 2022 Mar 17;12(1):4589. doi: 10.1038/s41598-022-08716-w
16. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The stigma of migraine. *PLoS One*. 2013;8(1):e54074. doi: 10.1371/journal.pone.0054074. Epub 2013 Jan 16.
17. Shapiro RE, Nicholson RA, Seng EK, et al. Migraine-Related Stigma and Its Relationship to Disability, Interictal Burden, and Quality of Life: Results of the OVERCOME (US) Study. *Neurology*. 2024 Feb 13;102(3):e208074. doi: 10.1212/WNL.0000000000208074. Epub 2024 Jan 17.
18. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20. doi: 10.1111/head.12499
19. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1310-23. doi: 10.1111/head.13588. Epub 2019 Aug 13.
20. Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):1-13. doi: 10.1007/s12325-023-02650-7. Epub 2023 Nov 9.
21. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1300-11. doi: 10.1111/head.12154. Epub 2013 Jul 23.
22. Smelt AF, Louter MA, Kies DA, et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS One*. 2014 Jun 16;9(6):e98933. doi: 10.1371/journal.pone.0098933
23. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002 Jan;42 Suppl 1:3-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.0420s1003.x
24. Davies GM, Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalgia*. 2000 Jul;20(6):554-60. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00082.x
25. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015 Feb 17;84(7):688-95. doi: 10.1212/WNL.0000000000001256. Epub 2015 Jan 21.
26. Добрынина ЛА, Афанасьев МА, Белопасова АВ и др. Лечение эпизодической и хронической мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):22-7. doi: 10.54101/ACEN.2023.2.3 [Dobrynina LA, Afanasev MA, Belopasova AV, et al. The management of high-frequency episodic and chronic migraines with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2):22-7. doi: 10.54101/ACEN.2023.2.3 (In Russ.)].
27. Meyers JL, Davis KL, Lenz RA, et al. Treatment patterns and characteristics of patients with migraine in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims data. *Cephalgia*. 2019 Oct;39(12):1518-34. doi: 10.1177/0333102419851855. Epub 2019 Jun 1.
28. Ueda K, Ye W, Lombard L, et al. Real-world treatment patterns and patient-reported outcomes in episodic and chronic migraine in Japan: analysis of data from the Adelphi migraine disease specific programme. *J Headache Pain*. 2019 Jun 7;20(1):68. doi: 10.1186/s10194-019-1012-1
29. Martelletti P, Curto M. Unmet needs for migraine. *Curr Med Res Opin*. 2021 Nov;37(11):1957-9. doi: 10.1080/03007995.2021.1976738. Epub 2021 Sep 16.
30. Matsumori Y, Ueda K, Komori M, et al. Burden of Migraine in Japan: Results of the Observational Survey of the Epidemiology, tReatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):205-22. doi: 10.1007/s40120-021-00305-9
31. Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, et al. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *J Headache Pain*. 2023 Jul 17;24(1):88. doi: 10.1186/s10194-023-01623-z. Erratum in: *J Headache Pain*. 2023 Oct 20;24(1):142. doi: 10.1186/s10194-023-01679-x
32. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 May 19;24(1):56. doi: 10.1186/s10194-023-01594-1
33. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, et al. European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020 Jun 16;21(1):76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5
34. Мигрень. Взрослые. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024. Доступно по ссылке: <https://base.garant.ru/410613100> [Migraine. Adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Available at: <https://base.garant.ru/410613100> (In Russ.)].
35. Bentivegna E, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in Preventive Treatment of Migraine. *Neurol Ther*. 2023 Apr;12(2):337-42. doi: 10.1007/s40120-023-00438-z. Epub 2023 Feb 4.
36. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(4):12-7. [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Diagnostic and treatment of headaches in Russia: results of questionnaire-based survey. *Rossiiskij zhurnal boli* = *Russian Journal of Pain*. 2010;(4):12-7 (In Russ.)].
37. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalgia*. 2017 Apr;37(5):470-85. doi: 10.1177/0333102416678382. Epub 2016 Nov 12.
38. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> [State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (In Russ.)].
39. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 [Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
40. Головачева ВА, Головачева АА. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с хронической мигренью и эмоциональными нарушениями: проспективное рандомизированное исследование с двухлетним периодом наблюдения. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):745-51. doi: 10.26442/20751753.2024.11.203055 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and emotional impairment: A prospective randomized trial with a two-year follow-up period. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):745-51. doi: 10.26442/20751753.2024.11.203055 (In Russ.)].
41. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1505-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32342-4. Epub 2021 Mar 25.
42. Lenz B, Katsarava Z, Gil-Gouveia R, et al; European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against

- Headache. Headache service quality evaluation: implementation of quality indicators in primary care in Europe. *J Headache Pain*. 2021 Apr 28;22(1):33. doi: 10.1186/s10194-021-01236-4
43. Kim BK, Chu MK, Yu SJ, et al. Burden of migraine and unmet needs from the patients' perspective: a survey across 11 specialized headache clinics in Korea. *J Headache Pain*. 2021 May 24;22(1):45. doi: 10.1186/s10194-021-01250-6. Erratum in: *J Headache Pain*. 2021 Jun 11;22(1):56. doi: 10.1186/s10194-021-01270-2
44. Edmeads J. Communication issues in migraine diagnosis. *Can J Neurol Sci*. 2002 Jun;29 Suppl 2:S8-10. doi: 10.1017/s0317167100001876
45. Haghdoust F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)*. 2022 Nov 23;17(1):1869-82. doi: 10.1515/med-2022-0598
46. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501-14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18.
47. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
48. Cousins G, Hijazze S, Van de Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy of the ID Migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2011 Jul-Aug;51(7):1140-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01916.x. Epub 2011 Jun 7.
49. Schwedt TJ, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Characterizing Prodrome (Premonitory Phase) in Migraine: Results From the PRODROME Trial Screening Period. *Neurol Clin Pract*. 2025 Feb;15(1):e200359. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200359. Epub 2024 Oct 8.
50. Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, Prasad S. Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and Treatment Options. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):739-48. doi: 10.1055/s-0039-1700525. Epub 2019 Dec 17.
51. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, et al. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014 Nov-Dec;54(10):1670-9. doi: 10.1111/head.12468
52. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18. doi: 10.1111/head.13456. Epub 2018 Dec 10. Erratum in: *Headache*. 2019 Apr;59(4):650-1. doi: 10.1111/head.13506
53. Moreno-Ajona D, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med*. 2022 Mar 16;11(6):1656. doi: 10.3390/jcm11061656
54. Mitsikostas DD, Waeber C, Sanchez-Del-Rio M, et al. The 5-HT_{1F} receptor as the target of ditans in migraine – from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2023 Aug;19(8):489-505. doi: 10.1038/s41582-023-00842-x. Epub 2023 Jul 12.
55. Martelletti P, Luciani M, Spuntarelli V, Bentivegna E. Deprescribing in migraine. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Jun;20(6):623-5. doi: 10.1080/14740338.2021.1907342. Epub 2021 Mar 25.
56. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*. 2000 Nov 22-29;284(20):2599-605. doi: 10.1001/jama.284.20.2599
57. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 2023 Feb 6;195(5):E187-E192. doi: 10.1503/cmaj.221607
58. Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltran E, et al. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. *J Headache Pain*. 2024 Dec 5;25(1):214. doi: 10.1186/s10194-024-01925-w
59. Ferreira VL, Mainka FF, Wiens A, Pontarolo R. Effectiveness of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies in the Prevention of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Clin Drug Investig*. 2023 Sep;43(9):669-80. doi: 10.1007/s40261-023-01301-7. Epub 2023 Sep 4.
60. Özge A, Baykan B, Bicakci S, et al. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Front Neurol*. 2024 Jun 13;15:1402569. doi: 10.3389/fneur.2024.1402569
61. Giri S, Tronvik E, Linde M, et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mAbs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024231156922. doi: 10.1177/03331024231156922
62. Haghdoust F, Puledda F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366. Erratum in: *Cephalalgia*. 2024 Jun;44(6):3331024241255216. doi: 10.1177/03331024241255216
63. Табеева ГР, Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143-52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152
- [Tabeeva GR, Katsapava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143-52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 (In Russ.)].
64. Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА и др. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Российский журнал боли*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124
- [Sergeev AV, Guziy EA, Kovalchuk NA, et al. The role of dopaminergic genes in chronic migraine and medication-overuse headache. *Rossiiskij zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124 (In Russ.)].
65. Belyaeva II, Subbotina AG, Eremenko II, et al. Pharmacogenetics in Primary Headache Disorders. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 10;12:820214. doi: 10.3389/fphar.2021.820214
66. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1278-99. doi: 10.1111/head.12150. Epub 2013 Jun 28.
67. Irimia P, Garcia-Azorin D, Nunez M, et al. Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *J Headache Pain*. 2022 Jul 7;23(1):78. doi: 10.1186/s10194-022-01448-2
68. Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication Overuse and Headache Burden: Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3):216-26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001037
69. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
70. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells*. 2022 Dec 29;12(1):143. doi: 10.3390/cells12010143
71. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86
- [Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].
72. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, et al. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*. 2024 Jan;99:104943. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104943. Epub 2023 Dec 23.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
20.12.2024 / 31.03.2025 / 01.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Бердникова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>
Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Наприенко М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Междисциплинарный подход (невролог и психиатр) в терапии хронической головной боли напряжения



Ашибоква К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н., Волець Б.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4

При хронической головной боли напряжения (ХГБН) часто обнаруживаются психические нарушения, преимущественно депрессивные и тревожные расстройства. Эффективность участия психиатра в ведении пациентов с ХГБН мало изучена.

Цель исследования — оценка эффективности междисциплинарного и стандартного подходов в терапии ХГБН.

Материал и методы. В исследование включены 97 пациентов с ХГБН и наличием психических нарушений, которые были рандомизированы в две группы. Первую (основную) группу составили пациенты ($n=45$), к которым был применен междисциплинарный подход, заключающийся в ведении пациента неврологом и психиатром. В контрольную группу вошли пациенты ($n=52$), в лечении которых использовался стандартный протокол терапии ХГБН с участием только невролога. Протокол исследования подразумевал 6-месячную терапию и наблюдение с оценкой эффективности в двух точках — через 3 и 6 мес после начала лечения. Выраженность и основные характеристики боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли, шкалы катастрофизации боли (ШКБ) и болевого опросника Мак-Гилла. Для оценки сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств исследовались данные шкалы Гамильтона и опросника индекса выраженности бессонницы (ИВБ). Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

Результаты. Во всех группах пациентов через 3 мес от начала лечения отмечалась положительная динамика. При этом пациенты основной группы достигли более значимого снижения числа дней с головной болью (ГБ) — $5,0 \pm 1,96$ (в контрольной группе — $11,0 \pm 3,66$; $p < 0,01$), выраженности боли по опроснику Мак-Гилла ($7,36 \pm 4,97$ и $12,93 \pm 7,49$; $p < 0,01$), ШКБ ($8,69 \pm 7,4$ и $13,7 \pm 9,03$; $p < 0,01$), сопутствующих аффективных расстройств по данным шкалы Гамильтона ($7,36 \pm 4,97$ и $10,11 \pm 5,42$; $p < 0,01$), улучшения показателей сна по ИВБ ($3,8 \pm 3,06$ и $6,98 \pm 5,02$; $p < 0,01$), улучшения качества жизни по показателям опросника SF-36 (жизненная активность — $60,5 \pm 11,43$ и $48,75 \pm 18,68$; $p < 0,01$; интенсивность боли — $64 \pm 13,3$ и $31 \pm 20,95$; $p < 0,01$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — $70,84 \pm 15,2$ и $54,49 \pm 40,71$; $p < 0,01$; физическое функционирование — $90,22 \pm 11,37$ и $83,17 \pm 16,66$; $p < 0,01$; социальное функционирование — $87,5 \pm 16,49$ и $75 \pm 21,36$; $p < 0,05$). Аналогичные тенденции отмечались и через 6 мес от начала терапии.

Заключение. При ведении пациентов с ХГБН и психическими нарушениями эффективен междисциплинарный подход с участием врача-психиатра.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряжения; персонализированный подход; терапия первичной головной боли; немедикаментозная терапия головной боли; тревожные расстройства; факторы риска.

Контакты: Камилла Магомедовна Ашибоква; kami.0428@yandex.ru

Для ссылки: Ашибоква КМ, Петелин ДС, Воскресенская ОН, Волець БА. Междисциплинарный подход (невролог и психиатр) в терапии хронической головной боли напряжения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-15-21

Interdisciplinary approach (neurologist and psychiatrist) in the treatment of chronic tension-type headaches

Ashibokova K.M., Petelin D.S., Voskresenskaya O.N., Volev B.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Chronic tension-type headache (CTTH) is often associated with mental disorders, especially depressive and anxiety disorders. The efficacy of involving a psychiatrist in the care for patients with CTTH has been little studied.

Objective: to evaluate the efficacy of the interdisciplinary and standard approach in the treatment of CTTH.

Material and methods. The study comprised 97 patients with CTTH and mental disorders who were randomly divided into two groups. The first (main) group ($n=45$) consisted of patients in whom an interdisciplinary approach was applied with a neurologist and a psychiatrist participating in the treatment. The control group ($n=52$) consisted of patients who were treated using the standard CTTH treatment protocol involving only a neurologist. The research protocol involved six months of treatment and observation with assessment of efficacy at two time points — 3 and 6 months after the start of treatment. The severity and baseline characteristics of pain were assessed using the visual analogue scale (VAS), pain catastrophizing scale (PCS) and the McGill's questionnaire. The Hamilton scales and the Insomnia Severity Index (ISI) were used to assess the accompanying anxiety and depressive disorders. The SF-36 questionnaire was used to assess quality of life.

Results. Positive dynamics were observed in all patient groups 3 months after the start of treatment, with patients in the main group showing a more significant decrease in the number of headache (HA) days 5.0 ± 1.96 (in the control group 11.0 ± 3.66 ; $p < 0.01$), pain intensity according to the McGill questionnaire (7.36 ± 4.97 and 12.93 ± 7.49 ; $p < 0.01$), PCS (8.69 ± 7.4 and 13.7 ± 9.03 ; $p < 0.01$), concomitant affective disorders according to the Hamilton scale (7.36 ± 4.97 and 10.11 ± 5.42 ; $p < 0.01$), improvement in sleep indicators according to ISI (3.8 ± 3.06 and 6.98 ± 5.02 ; $p < 0.01$), improved quality of life according to indicators of the SF-36 questionnaire (vital activity 60.5 ± 11.43 and 48.75 ± 18.68 ; $p < 0.01$; pain intensity 64 ± 13.3 and 31 ± 20.95 ; $p < 0.01$; role-playing functioning due to emotional state 70.84 ± 15.2 and 54.49 ± 40.71 ; physical functioning 90.22 ± 11.37 and 83.17 ± 16.66 ; $p < 0.01$; social functioning 87.5 ± 16.49 and 75 ± 21.36 ; $p < 0.05$). Similar trends were noted 6 months after initiation of therapy.

Conclusion. An interdisciplinary approach involving a psychiatrist is effective in the treatment of patients with CTTH and mental disorders.

Keywords: chronic tension-type headache; personalized approach; primary headache therapy; non-pharmacological headache therapy; anxiety disorders; risk factors.

Contact: Kamilla Magometovna Ashibokova; kami.0428@yandex.ru

For reference: Ashibokova KM, Petelin DS, Voskresenskaya ON, Volel BA. Interdisciplinary approach (neurologist and psychiatrist) in the treatment of chronic tension-type headaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-15-21

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность головной боли (ГБ) среди взрослого населения может достигать 50%, при этом ГБ напряжения (ГБН) является наиболее частой формой первичной ГБ [1]. Хроническая ГБН (ХГБН) отмечается у 1–3% населения. За почти тридцать лет наблюдений заболеваемость ГБН среди молодого населения возросла на 37,4% по сравнению с аналогичными показателями 1990 г. Кроме того, наличие ГБН существенно повлияло на показатель «число лет жизни с поправкой на инвалидность»: в 2019 г. он был на 38% выше, чем в 1990 г. [2]. ХГБН характеризуется высокой коморбидностью, наиболее часто ей сопутствуют психические (преимущественно аффективные) расстройства разной степени выраженности [3, 4]. Среди пациентов с ХГБН чаще отмечается наличие депрессии или тревожного расстройства [5]. Помимо этого, пациенты с ХГБН предъявляют жалобы на бессонницу, трудности с засыпанием и поддержанием качественного ночного сна, что проявляется сонливостью в течение следующего дня и беспокойством по поводу этих нарушений [6, 7]. Высокая распространенность в популяции, рост заболеваемости среди лиц молодого и трудоспособного возраста, значительный экономический ущерб, наносимый обществу в связи с нетрудоспособностью, — все это делает актуальной проблему поиска новых подходов к терапии ХГБН. Значительная коморбидность с психическими расстройствами требует пересмотра стандартных методов терапии ХГБН с внедрением более комплексного мультидисциплинарного подхода, который способен сочетать в себе как лекарственные, так и различные немедикаментозные стратегии борьбы с хроническими болевыми синдромами. Эффективность участия психиатра в ведении пациентов с ХГБН пока недостаточно изучена.

Цель исследования — оценка эффективности междисциплинарного (невролог и психиатр) и стандартного подходов в терапии ХГБН.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Клиники психосоматической медицины Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета в период с октября 2020 г. по май 2024 г.. Исследование было одобрено этическим комитетом Сеченовского Уни-

верситета (протокол №3 от 13.10.2020). Всего в исследовании приняли участие 97 пациентов с ХГБН (71 женщина и 26 мужчин) в возрасте от 23 до 58 лет.

Основными критериями включения в исследование стали: наличие у пациента ГБ, соответствующей критериям ХГБН [8]; наличие психических нарушений в виде тревожных, депрессивных расстройств и нарушений сна.

Критерии не включения: возраст пациентов младше 18 лет; отсутствие тревожных и депрессивных нарушений (на этапе скрининга при результате, не выходящем за пределы референсных значений шкалы Гамильтона и опросника индекса выраженности бессонницы — ИВБ, пациенты в исследование не включались); хронические болевые синдромы иной локализации; выраженное когнитивное снижение, препятствующее полноценному клиническому обследованию; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; прием на момент включения в исследование антидепрессантов, анксиолитиков; прохождение психотерапии; отказ от консультации и наблюдения психиатром.

Пациенты случайным образом были рандомизированы в две группы, где 1-ю (основную) группу составили пациенты ($n=45$), которым была проведена консультация врача-психиатра и назначена терапия в соответствии с выявленными психическими нарушениями (преимущественно депрессивными и тревожными расстройствами), а также даны рекомендации по различным методикам аутотренинга и саморелаксации (диафрагмальное дыхание, прогрессирующая мышечная релаксация и др.). Стандартный протокол ведения пациентов с ХГБН с консультацией врача-невролога использовался у пациентов 2-й (контрольной) группы ($n=52$). Протокол исследования подразумевал 6-месячную терапию с оценкой эффективности каждой из применяемых терапевтических стратегий на 3-й и 6-й месяц от начала лечения. Выраженность и основные характеристики боли оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), шкалы катастрофизации боли (ШКБ) и болевого опросника Мак-Гилла. Верификация сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств проводилась с помощью шкалы Гамильтона и опросника ИВБ. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

По результатам консультации врача-психиатра пациенты основной группы принимали медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям, исходя из структуры выявленных психических расстройств. Пациенты контрольной группы были проконсультированы врачом-неврологом, им была назначена лекарственная терапия в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями лечения ХГБН [8].

Статистическая обработка данных проводилась в программе R-statistics (версия 4.2.2). Демографические и основные клинические данные представлены средним значением $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); медианой и интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Тест на независимость для качественных показателей между группами до лечения проводился с использованием точного критерия Фишера. Оценка основных клинических характеристик и различий между группами в случае нормальности распределения осуществлялась при помощи t-теста для независимых выборок, в случае отсутствия нормальности распределения – с использованием критерия Манна–Уитни. Изменения показателей результатов шкал и опросников для каждого пациента в разных группах на 3-й и 6-й месяц от начала лечения анализировались с использованием метода ANOVA с повторными измерениями (в случае нормальности распределения), в случае отсутствия нормальности распределения применялся критерий Фридмана для зависимых выборок. Оценка эффекта, а также нормальности распределения признака в совокупности осуществлялась с помо-

щью W-теста (критерий Шапиро–Уилка). Корреляционный анализ изменений количественных показателей проводился с оценкой коэффициента Спирмена, где статистически сильная корреляционная связь принималась при значении показателя $R_s > 0,7$, средней силы – $R_s = 0,3–0,7$, слабой корреляционная связь считалась при значении $R_s < 0,3$.

В табл. 1 представлены основные демографические характеристики обследованных пациентов.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Как в основной, так и в контрольной группе преобладали женщины (74 и 73% соответственно). Основной клинической характеристикой стала боль давящего характера, которая с высокой частотой отмечалась в двух группах (53 и 55,8% соответственно; $p = 0,182$). Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на распространенную ГБ двусторонней лобно-височной и затылочной локализации (42,2 и 26,9% соответственно; $p = 0,51$). Провоцирующими факторами ХГБН в обеих группах выступали стресс, психическое переутомление и нарушение сна ($p = 0,45$). ХГБН с напряжением перикраниальной мускулатуры отмечалась в 28,9 и 28,8% случаев соответственно ($p = 0,79$). Участники обеих групп были сопоставимы по исходным данным ВАШ, болевого опросника Мак-Гилла, ШКБ, шкалы Гамильтона, ИВБ (табл. 2).

При оценке качества жизни участников исследования использовался опросник SF-36, по данным которого исходных статистически значимых различий между группами также выявлено не было.

Результаты. Динамика состояния пациентов двух групп через 3 и 6 мес от начала терапии представлена в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, через 3 мес от начала терапии во всех группах наблюдалась положительная динамика. Через 3 мес пациенты основной группы достигли более значимого снижения числа дней с ГБ, выраженности ГБ, сопутствующих аффективных расстройств по данным шкалы Гамильтона, улучшения качества жизни по показателям опросника SF-36. Помимо этого основная группа продемонстрировала улучшение показателей сна, что подтверждалось статистически значимыми различиями между группами по показателю ИВБ.

Через 6 мес от начала лечения отмечены статистически значимые межгрупповые различия с более низкими значениями показателей, характеризующих степень выраженности и основные характеристики болевого синдрома (ВАШ, опросник Мак-Гилла, ШКБ), среднее значение по опроснику Мак-Гилла в основной группе наблюдения уже не соответствовало показателям наличия депрессивного синдрома ($4,98 \pm 3,56$ балла; $p < 0,01$). Аналогичные тенденции отмечались по опроснику качества жизни SF-36 с зафиксированными более высокими показателями в основной группе через 6 мес наблюдения.

Таблица 1. Демографические показатели участников исследования

Table 1. Demographic indicators of patients

Характеристика	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=52)
Пол, n (%):		
женщины	33 (74)	38 (73)
мужчины	12 (26)	14 (27)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$40,87 \pm 3,92$	$41,23 \pm 4,64$ $p > 0,05$

Таблица 2. Показатели ВАШ, ШКБ, шкалы Гамильтона, опросника Мак-Гилла и ИВБ у пациентов с ХГБН до начала лечения, баллы, $M \pm SD$

Table 2. VAS, PCS, Hamilton scale, McGillas and ISI indicators in patients with CTH before treatment, points, $M \pm SD$

Диагностический инструмент	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=52)	p-value
ВАШ,	$4,0 \pm 1,63$	$5,5 \pm 1,15$	0,117
Опросник Мак-Гилла	$15,04 \pm 8,32$	$17,35 \pm 11,29$	0,499
ШКБ	$17,47 \pm 11,61$	$17,56 \pm 10,92$	0,969
Шкала Гамильтона	$12,18 \pm 6,71$	$12,86 \pm 6,44$	0,898
ИВБ	$8,29 \pm 6,22$	$8,83 \pm 6,16$	0,910

Таблица 3. Показатели ХГБН исходно и через 3 и 6 мес от начала терапии, $M \pm SD$
 Table 3. CTH indicators at baseline, and 3 and 6 months after the start of therapy, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=45)			Контрольная группа (n=52)			p	
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	через 3 мес	через 6 мес
Число дней с ГБ	17,0 $\pm$ 1,66	5,0 $\pm$ 1,96*	3,0 $\pm$ 1,86**	18,0 $\pm$ 4,57	11,0 $\pm$ 3,66*	5,0 $\pm$ 2,63**	<0,01	<0,01
ВАШ, баллы	4,0 $\pm$ 1,63	3,0 $\pm$ 0,9*	2,0 $\pm$ 0,94**	5,5 $\pm$ 1,15	4,0 $\pm$ 1,03*	4,0 $\pm$ 1,15**	0,969	<0,01
Опросник Мак-Гилла, баллы	15,04 $\pm$ 8,32	7,36 $\pm$ 4,97*	4,98 $\pm$ 3,56**	17,35 $\pm$ 11,29	12,93 $\pm$ 7,49*	7,33 $\pm$ 4,8**	<0,01	<0,01
ШКБ, баллы:								
общий балл	17,47 $\pm$ 11,61	8,69 $\pm$ 7,4*	6,41 $\pm$ 5,77**	17,56 $\pm$ 10,92	13,7 $\pm$ 9,03*	10,67 $\pm$ 7,88**	<0,01	<0,01
субшкала «Безнадежность»	6,22 $\pm$ 5,29	3,07 $\pm$ 3,42*	1,56 $\pm$ 1,84**	6,28 $\pm$ 4,92	4,88 $\pm$ 4,44*	3,6 $\pm$ 3,56**	0,027	<0,01
субшкала «Мысленная жвачка»	5,98 $\pm$ 4,61	2,87 $\pm$ 2,93*	2,11 $\pm$ 2,54**	7,0 $\pm$ 4,27	5,44 $\pm$ 4,12*	4,33 $\pm$ 3,6**	<0,01	<0,01
Шкала Гамильтона, баллы	12,18 $\pm$ 6,71	7,36 $\pm$ 4,97*	4,77 $\pm$ 2,6**	12,86 $\pm$ 6,44	10,11 $\pm$ 5,42*	8,66 $\pm$ 5,33**	<0,01	<0,01
ИВБ, баллы	8,29 $\pm$ 6,22	3,8 $\pm$ 3,06*	3,8 $\pm$ 3,06	8,83 $\pm$ 6,16	6,98 $\pm$ 5,02*	6,98 $\pm$ 5,02	<0,01	<0,01
Опросник SF-36, баллы:								
жизненная активность	43,11 $\pm$ 17,85	60,5 $\pm$ 11,43*	67,5 $\pm$ 10,63**	44,04 $\pm$ 21,17	48,75 $\pm$ 18,68*	60,96 $\pm$ 17,74**	<0,01	0,03
интенсивность боли	31,0 $\pm$ 17,91	64,0 $\pm$ 13,3*	64,0 $\pm$ 12,74	21,0 $\pm$ 22,94	31,0 $\pm$ 20,95*	42,0 $\pm$ 20,83**	<0,01	<0,01
общее состояние здоровья	50,87 $\pm$ 22,5	66,47 $\pm$ 13,23	69,42 $\pm$ 14,05	54,08 $\pm$ 20,61	58,73 $\pm$ 18,82	61,33 $\pm$ 18,37	0,870	0,357
психическое здоровье	54,76 $\pm$ 20,34	2,87 $\pm$ 2,93	79,91 $\pm$ 13,39	54,08 $\pm$ 20,61	5,44 $\pm$ 4,12	69,15 $\pm$ 18,1	0,673	0,789
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	50,0 $\pm$ 36,77	75,0 $\pm$ 25,53	100,0 $\pm$ 19,67	50,0 $\pm$ 38,38	50,0 $\pm$ 26,72	75,0 $\pm$ 34,96	0,011	0,123
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	57,04 $\pm$ 38,02	70,84 $\pm$ 15,2*	85,56 $\pm$ 25,02	46,79 $\pm$ 42,4	54,49 $\pm$ 40,71*	67,95 $\pm$ 37,321	<0,01	0,318
физическое функционирование	82,11 $\pm$ 18,78	90,22 $\pm$ 11,37*	94,56 $\pm$ 8,24	79,36 $\pm$ 21,52	83,17 $\pm$ 16,66*	85,58 $\pm$ 14,47	<0,01	0,293
социальное функционирование	62,5 $\pm$ 21,90	87,5 $\pm$ 16,49	100,0 $\pm$ 11,18**	62,5 $\pm$ 24,92	75 $\pm$ 21,36*	75 $\pm$ 17,56	0,018	<0,01

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * — через 3 мес по сравнению с исходными данными; ** — через 6 мес по сравнению с данными через 3 мес. Различия между группами через 3 и 6 мес от начала лечения статистически значимы ($p < 0,05$).

Помимо статистически значимых различий между группами, в контролируемых точках через 3 и 6 мес также были получены значимые различия при межгрупповом сравнении в динамике проводимого лечения с оценкой скорости наступления клинического эффекта. По сравнению с показателями до проводимого лечения, заметно сократилось число дней с ГБ в месяц в обеих группах, однако при измерении через 3 мес от начала лечения в основной группе сокращение числа дней с ГБ было на 1,5 дня больше, чем в контрольной группе, при этом снижение показателя болевого опросника Мак-Гилла было на 3,27 балла больше, чем в контрольной группе. Отмечено более выраженное снижение болевых показателей по всем субшкалам ШКБ, снижение общего балла в основной группе было на 2,53 единицы больше, по субшкале «Мысленная жвачка» — на 0,78 балла. Наиболее выраженные различия в снижении показателя были отмечены по субшкале «Безнадежность» — на 1,47 единицы больше в основной группе. Через 3 мес от начала лечения заметными стали различия между группами по показателям ИВБ, где снижение выраженности бессонницы в основной группе было более существенным (на 3,27 балла). Аналогичные изменения касались и шкалы Гамильтона.

Применение персонализированного подхода продемонстрировало рост, в сравнении со стандартным методом, как суммарного показателя качества жизни, так и показателей по отдельным пунктам опросника SF-36 — на 9,27 балла ($p < 0,001$) в пункте «Интенсивность боли», на 6,31 балла

($p < 0,001$) в пункте «Жизненная активность». Наиболее выраженными стали различия по пункту «Психическое здоровье», где на 3-й месяц от начала терапии пациенты основной группы продемонстрировали более высокие показатели (на 12,05 балла) в сравнении с группой стандартного лечения ХГБН. Менее выраженными, но также статистически значимыми стали различия изменений между группами через 3 мес от начала терапии по другим пунктам опросника качества жизни SF-36.

По данным проведенного корреляционного анализа, статистически значимая прямая корреляционная связь слабой силы ($r_s = 0,31$; 95% ДИ от -0,04 до 0,58; $p = 0,04$) прослеживалась между снижением балла по ВАШ и общим значением по ШКБ через 6 мес терапии в основной группе лечения (рис. 1), а именно — с ее субшкалами «Преувеличение» ($r_s = 0,34$; 95% ДИ 0,01–0,65; $p = 0,02$) и «Безнадежность» ($r_s = 0,3$; 95% ДИ от 0,0 до 0,56; $p = 0,05$; рис. 2).

Обсуждение. В настоящее время все больше данных указывает на причастность сопутствующих психических (в первую очередь аффективных) расстройств к прогрессированию и хронизации ГБН [8]. Достижению высокой клинической эффективности терапии зачастую мешает выраженная гетерогенность структуры психических расстройств у пациентов с ГБН. К сожалению, невролог на начальном этапе диагностирования ГБН часто не располагает должным временем для полноценной диагностики сопутствующих психических нарушений у пациента. При наличии возможности проведения объективизации с помощью специали-

зированных шкал и опросников и выявлении у пациента коморбидных тревожно-депрессивных расстройств врач-невролог зачастую будет испытывать затруднения при определении фенотипа, степени выраженности каждого конкретного сопутствующего психического нарушения, что в конечном итоге может прямым образом повлиять на качество лечения и приверженность пациента проводимой

терапии. Знания о патогенетической роли психических расстройств в формировании ХГБН требуют поиска новых высокоэффективных схем терапии. В качестве такой схемы может выступать персонализированный подход к терапии ХГБН, включающий активное привлечение в процесс лечения психиатров, клинических психологов. Так, например, использование междисциплинарного подхода в терапии хронической мигрени доказало свою эффективность в реальной клинической практике [9]. В случае ХГБН, по причине высокой распространенности психических расстройств среди пациентов, целесообразно рассмотреть возможность привлечения к курации пациентов врачей-психиатров с самого начала определения терапевтической тактики [10–12]. Помимо пациент-ориентированности, данная модель ведения пациентов с ХГБН нацелена на достижение более эффективного терапевтического ответа, когда в случае необходимости и исходя из тяжести психических расстройств соответствующим специалистом будет инициирован необходимый объем терапии. Таким образом, предположение о выборе в качестве ориентира стратегии профилактики ХГБН диагностированного у пациента паттерна сопутствующих психических расстройств не только становится вероятным для использования в клинической практике, но и может демонстрировать высокую клиническую эффективность на ранних этапах лечения. Это предположение подтверждается результатами проведенного нами исследования, в котором группа с применением персонализированного подхода демонстрировала более быстрое достижение желаемого ответа на проводимое лечение, что сохранялось до конца периода наблюдения. Несмотря на то что проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между уменьшением числа дней с ГБ и показателем «Психическое здоровье» ШКБ через 3 мес от начала лечения в основной группе (возможно, ввиду немногочисленности выборки), можно

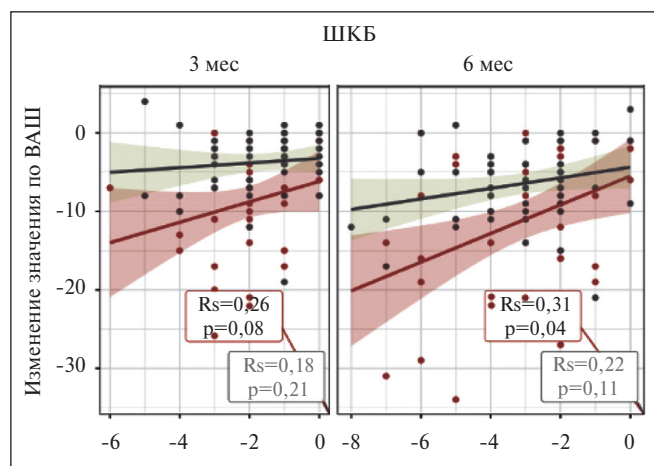


Рис. 1. Корреляционный анализ взаимосвязи между выраженностью ГБ по ВАШ и баллом по ШКБ через 3 и 6 мес от начала лечения.

Красным указаны значения для основной группы, зеленым — для контрольной группы (здесь и на рис. 2)¹

Fig. 1. Correlation analysis of the relationship between the severity of HA according to VAS and the score on the PCS after 3 and 6 months after the start of treatment.

The values for the main group are shown in red, and those for the control group are shown in green (here and in Fig. 2)

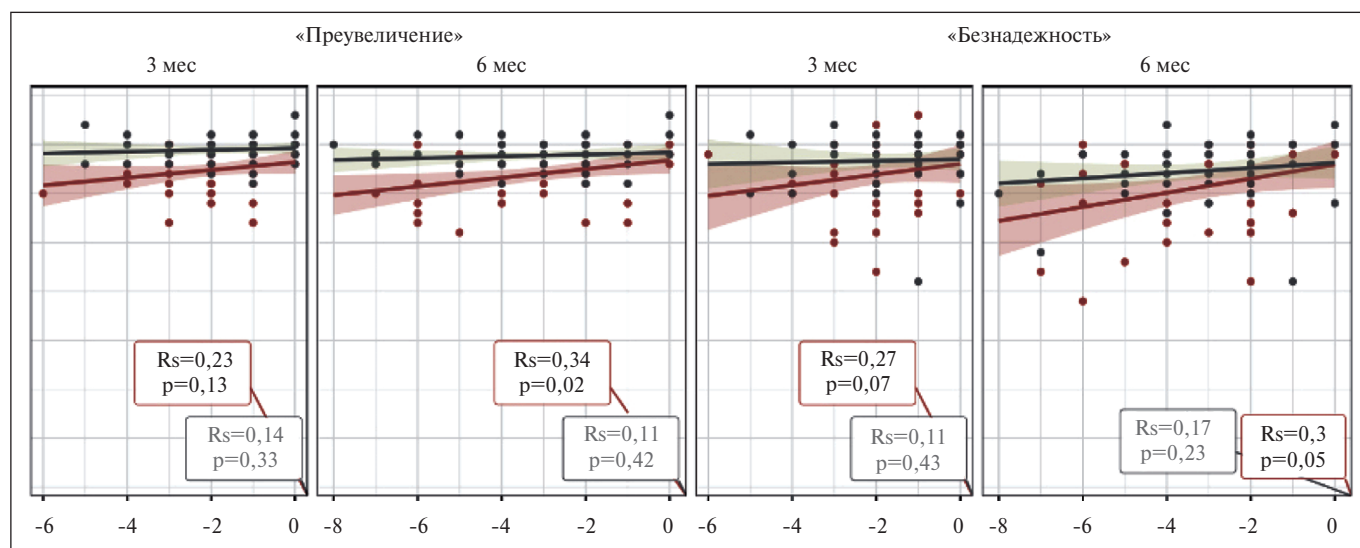


Рис. 2. Корреляционный анализ между изменениями по ВАШ, общим баллом по ШКБ и баллами по ее субшкалам «Безнадежность», «Преувеличение»

Fig. 2. Correlation analysis between changes in VAS, PCS total score and scores for its subscales "Helplessness", "Exaggeration"

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

предположить, что существует положительная тенденция по данному сравнению, что, безусловно, требует доказательств. Нелекарственные стратегии терапии данного типа первичной ГБ в последнее время занимают все более лидирующие позиции [13–18]. Например, в крупном исследовании CHES, в котором в период с 2017 по 2019 г. приняли участие 736 пациентов с ХГБН, проводились одно-/двухдневные учебные сессии, направленные на обучение пациентов самоконтролю и изменению поведения для управления хронической ГБ. В конце исследования, на 4-й месяц наблюдения, группа, которой были даны рекомендации по самоконтролю ГБ, продемонстрировала статистически значимое улучшение: снизился показатель по опроснику ГБ HIT-6 [MD (изменение показателя стандартного отклонения) -1,0; 95% ДИ от -1,91 до -0,006; $p=0,049$]. На 12-й месяц терапии в этой группе наблюдения были отмечены рост показателя качества жизни и сокращение финансовых расходов пациентов, связанных с ГБ [19]. Настоящее исследование не преследовало цели изучения преимуществ

нелекарственных методов терапии ХГБН, тем не менее использование в нашей работе некоторых элементов нелекарственных стратегий лечения ГБ, возможно, оказало позитивное влияние на исходы терапии среди пациентов основной группы.

Ограничением данного исследования является отсутствие в его дизайне возможности коррекции терапии на промежуточных этапах. Необходим более длительный катамнестический период наблюдения за данными пациентами, чтобы более четко выявить максимальные сроки наблюдающегося эффекта от лечения.

Заключение. Настоящее исследование свидетельствует в пользу того, что междисциплинарный подход (невролог и психиатр) к терапии пациентов с ХГБН и психическими нарушениями приводит к более значимому наступлению клинического ответа в основной группе пациентов в сравнении со стандартным протоколом через 3 мес от начала лечения, что сохранялось, но в меньшей степени, через 6 мес наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):344–81. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3
- Li XY, Yang CH, Lv JJ, et al. Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *J Headache Pain.* 2023 Sep 18;24(1):126. doi: 10.1186/s10194-023-01659-1
- Бабушкин ЯХ, Ансаров ХШ, Гордеева ИЕ. Невротическая депрессия и хроническая головная боль напряжения. *Российский журнал боли.* 2015;(1):114–5. [Babushkin YaKh, Ansarov HSh, Gordeeva IE. Neurotic depression and chronic tension headache. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2015;(1):114–5 (In Russ.)].
- Губарева ЛИ, Бочкарева КС, Бочкарев ИА и др. Особенности функционального состояния центральной нервной системы пациентов, страдающих головной болью напряжения и тревожно-депрессивным расстройством. В сб.: Материалы Международной научной конференции «Пептиды, гормоны и нервная система» (5–7 октября 2023 г., Санкт-Петербург). Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2023. С. 51. [Gubareva LI, Bochkareva KS, Bochkarev IA, et al. Features of the functional state of the central nervous system of patients suffering from tension headache and anxiety-depressive disorder. In: Proceedings of the International Scientific Conference “Peptides, Hormones and the Nervous System” (October 5–7, 2023, St. Petersburg). St. Petersburg: Eco-Vektor; 2023. P. 51 (In Russ.)].
- Romero-Godoy R, Romero-Godoy SR, Romero-Acebal M, Gutierrez-Bedmar M. Psychiatric Comorbidity and Emotional Dysregulation in Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2022 Aug 30;11(17):5090. doi: 10.3390/jcm11175090
- Климов ДС, Маслова НН, Малахова ЮА и др. Факторы, влияющие на развитие, течение и прогноз различных видов головной боли. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2022;21(4):165–75. doi: 10.37903/vsgma.2022.4.24 [Klimov DS, Maslova NN, Malakhova YuA, et al. Factors influencing the development, course and prognosis of various types of headaches. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2022;21(4):165–75. doi: 10.37903/vsgma.2022.4.24 (In Russ.)].
- Asmarani R, Suryawati H, Husni A, et al. The association between tension-type headache (TTH) and the severity of insomnia. *Bali Med J.* 2021;10(1):475–9. doi: 10.15562/bmj.v10i1.2239
- Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский совет.* 2018;(1):38–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel' BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(1):38–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
- Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский совет.* 2023;17(10):80–8. doi: 10.21518/ms2023-216 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;17(10):80–8. doi: 10.21518/ms2023-216 (In Russ.)].
- Волель БА, Петелин ДС, Романов ДВ и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств в общемедицинской практике: учебное пособие. Москва; 2020. 78 с. [Volel' BA, Petelin DS, Romanov DV, et al. Algorithms for diagnosis and treatment of mental disorders in general medical practice: study guide. Moscow; 2020. 78 p. (In Russ.)].
- Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(2-3):4–28. doi: 10.17116/jnevro20221220234 [Azimova YuE, Alferova VV, Amelin AV, et al. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(2-3):4–28. doi: 10.17116/jnevro20221220234 (In Russ.)].
- Петелин ДС, Исаева ПС, Ксенофонтова МВ и др. Хроническая боль, коморбидная психическим расстройствам: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024;5(8):62–70. doi: 10.47407/kr2024.5.8.00461 [Petelin DS, Isaeva PS, Ksenofontova MV, et al. Chronic pain comorbid with mental disorders: literature review and clinical case. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine = Clinical Review for General Practice.* 2024;5(8):62–70. doi: 10.47407/kr2024.5.8.00461 (In Russ.)].

13. Kroll LS, Callesen HE, Carlsen LN, et al. Manual joint mobilisation techniques, supervised physical activity, psychological treatment, acupuncture and patient education for patients with tension-type headache. A systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2021 Aug 21;22(1):96. doi: 10.1186/s10194-021-01298-4. Erratum in: *J Headache Pain*. 2021 Oct 6;22(1):116. doi: 10.1186/s10194-021-01329-0
14. Andrasik F, Grazzi L, Sansone E, et al. Non-pharmacological Approaches for Headaches in Young Age: An Updated Review. *Front Neurol*. 2018 Nov 27;9:1009. doi: 10.3389/fneur.2018.01009
15. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8):e016670. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016670
16. Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy for chronic back pain and combined tension headaches. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.)].
17. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):76-84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76-84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 (In Russ.)].
18. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение функциональных неврологических расстройств на примере пациента с кардионеврозом, головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью и бессонницей. *Медицинский совет*. 2024;18(12):144-51. doi: 10.21518/ms2024-285 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of functional neurological disorders by example of a patient with cardiac neurosis, tension headache, musculoskeletal pain and insomnia. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2024;18(12):144-51. doi: 10.21518/ms2024-285 (In Russ.)].
19. Underwood M, Achana F, Carnes D, et al. Non-pharmacological educational and self-management interventions for people with chronic headache: the CHES research programme including a RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023 Jun. doi: 10.3310/PLJL1440

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

09.12.2024 / 17.02.2025 / 18.02.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Ашибокова К.М. <https://orcid.org/0009-0003-3226-9549>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Валидация русскоязычной версии опросника для оценки критичности к нарушениям у неврологических больных (Self-Awareness Deficit Interview, SADI)



Варако Н.А.¹⁻³, Гридасова Ю.В.¹, Ковязина М.С.¹⁻³, Юсупова Д.Г.², Зимин А.А.^{2,6}, Зайцев А.Б.⁵,
Васильева С.А.⁴, Даминов В.Д.⁴, Зинченко Ю.П.¹, Сандалова Ю.А.¹, Пирадов М.А.², Супонева Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ³ФГБНУ «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ²Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ³Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4; ⁴Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁶Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Тщательная и ранняя оценка нарушений критичности после поражения головного мозга является важной проблемой в нейрореабилитации, требующей разработки как качественных, так и количественных методик оценки различных уровней критичности для повышения эффективности восстановительных мероприятий. Несмотря на отсутствие единого мнения относительно определения и измерения нарушений критичности, в зарубежной практике разработан ряд количественных методов оценки. Методика Self-Awareness Deficits Interview (SADI) является одним из наиболее широко используемых структурированных интервью для оценки нарушений критичности у неврологических больных.

Цель исследования — проведение валидационного исследования и разработка официальной русскоязычной версии SADI.

Материал и методы. Исследование включало два этапа: на первом этапе ($n=17$) был осуществлен прямой и обратный перевод методики, затем проведено ее пилотное тестирование; на втором этапе ($n=31$) оценивались межэкспертная и ретестовая надежность, а также внутренняя согласованность методики. В оценке результатов приняли участие три эксперта-нейропсихолога и два студента. Интервью проводились с пациентами, находящимися на госпитализации в Научном центре неврологии и Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Критерии включения: верифицированный неврологический диагноз, отсутствие выраженных речевых нарушений, свободное владение русским языком.

Результаты. Была проведена лингвокультурная адаптация методики SADI с разработкой русскоязычной версии — Опросника для оценки критичности к нарушениям (ООКН), включая руководство по начислению баллов и список вопросов для близких пациента. Пилотное тестирование показало пригодность ООКН для клинической практики. Анализ психометрических показателей инструмента продемонстрировал «хороший» уровень межэкспертной согласованности ($ICC=0,81$), высокую ретестовую надежность ($r=0,92$) и внутреннюю согласованность ($\alpha=0,77$).

Заключение. Результаты исследования показали, что разработанный ООКН является надежным инструментом оценки критичности к нарушениям, пригодным для клинической практики и для научных исследований у неврологических пациентов.

Ключевые слова: нейропсихологическая диагностика; SADI; критичность; нарушения критичности; скрининг; валидация; лингвокультурная адаптация.

Контакты: Наталия Александровна Варако; nvarako@mail.ru

Для ссылки: Варако НА, Гридасова ЮВ, Ковязина МС, Юсупова ДГ, Зимин АА, Зайцев АБ, Васильева СА, Даминов ВД, Зинченко ЮП, Сандалова ЮА, Пирадов МА, Супонева НА. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки критичности к нарушениям у неврологических больных (Self-Awareness Deficit Interview, SADI). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):22–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-22-29

Validation of the Russian-language version of the Self-Awareness Deficit Interview (SADI)

Varako N.A.¹⁻³, Gridasova Yu.V.¹, Kovyazina M.S.¹⁻³, Yusupova D.G.², Zimin A.A.^{2,6}, Zaytsev A.B.⁵,
Vasileva S.A.⁴, Daminov V.D.⁴, Zinchenko Yu.P.¹, Sandalova Yu.A.¹, Piradov M.A.², Suponeva N.A.²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow; ³Federal Scientific Center for Psychological and Interdisciplinary Research, Moscow; ⁴N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia; ²80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia;
³9, Mohovaya St., Build. 4, Moscow 125009, Russia; ⁴70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;
⁵8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁶1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Thorough and early assessment of self-awareness deficits after brain injury is an important problem in neurorehabilitation that requires the development of both qualitative and quantitative methods to assess different levels of self-awareness to increase the efficacy of rehabilitation. Although there is no consensus on the determination and measurement of self-awareness impairment, several quantitative assessment methods have been developed in international practice. The Self-Awareness of Deficits Interview (SADI) technique is one of the most used structured interviews to assess self-awareness impairment in neurological patients.

Objective: to conduct validation study and to develop the official Russian-language version of SADI.

Material and methods. The study comprised two stages: in the first stage ($n=17$), a direct and reverse translation of the methodology was performed, followed by a pilot test; in the second stage ($n=31$), the reliability of the inter-rater and test-retest reliability, and the internal consistency of the methodology were evaluated. Three neuropsychological experts and two students took part in the evaluation of the results. Interviews were conducted with patients who were hospitalized to the Research Center of Neurology and N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center of Ministry of Health of Russia. Inclusion criteria: verified neurological diagnosis, no pronounced speech disorders, Russian language fluency.

Results. The study resulted in the cross-cultural SADI adaptation, leading to the development of the SADI-RU, the Russian-language version, including a scoring guide and a list of questions for patient's relatives. Pilot tests showed the suitability of the SADI-RU for clinical practice. An analysis of the psychometric indicators of the tool showed a "good" level of inter-rater consistency ($ICC=0.81$), high test-retest reliability ($r=0.92$) and internal consistency ($\alpha=0.77$).

Conclusion. The results of the study have shown that the developed SADI-RU is a reliable tool for assessing the self-awareness deficits, which is suitable for clinical practice and scientific research in neurological patients.

Keywords: neuropsychological diagnosis; SADI; self-awareness deficits; screening; validation; cross-cultural adaptation.

Contact: Nataliya Aleksandrovna Varako; nvarako@mail.ru

For reference: Varako NA, Gridasova YuV, Kovyazina MS, Yusupova DG, Zimin AA, Zaytsev AB, Vasileva SA, Daminov VD, Zinchenko YuP, Sandalova YuA, Piradov MA, Suponeva NA. Validation of the Russian-language version of the Self-Awareness Deficit Interview (SADI). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):22–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-22-29

Феномен критичности является важным показателем психического здоровья и может проявляться в различных сферах личностного функционирования. Часто нарушение критичности существенно снижает эффективность проводимых восстановительных мероприятий, что делает проблему критичности одной из центральных в нейрореабилитации. Несмотря на то что понятие критичности довольно широко используется в психологии и клинической практике нейрореабилитации, его определение все еще является предметом обсуждений [1–5]. G.P. Prigatano и D.L. Schacter [6] говорят о том, что критичность – это процесс, который включает в себя интеграцию информации как из внешней реальности, так и из внутреннего опыта. D.T. Stuss [7] утверждал, что знание о собственных нарушениях отличается от критичности. Например, пациент может демонстрировать адекватный уровень знания, но не понимать последствий имеющихся у него нарушений. Критичность, описанная С.Л. Рубинштейном [8] как вершинное образование личности, является важной составляющей процесса саморегуляции. В области нейро- и патопсихологии работы таких авторов, как А.Р. Лурия, Б.В. Зейгарник, Л.С. Цветкова, Е.Д. Хомская, С.Я. Рубинштейн, В.В. Лебединский и др., посвящены вопросам критичности в основном у больных с поражением лобных долей головного мозга [9–13]. И.И. Кожуховская [14] выделила три формы нарушения: некритичность к суждениям, действиям и высказываниям; некритичность к собственной личности; некритичность к своим психопатологическим переживаниям. В.В. Николаева [12] рассматривает критич-

ность как адекватность, объективность субъективной картины болезни и отмечает, что неадекватное отношение больного к своему заболеванию может привести к изменению всей личности пациента.

Имеющееся разнообразие теоретических стратегий и объяснительных моделей нарушения критичности обуславливает отсутствие единого мнения относительно способов измерения данного конструкта [5, 6, 15–18]. Однако за последние два десятилетия специалисты в области реабилитации разработали целый ряд методик оценки, предназначенных для выявления нарушений критичности у пациентов с неврологическими расстройствами [19–21]. На данный момент в отечественной практике отсутствуют специализированные количественные методы оценки нарушения критичности. Однако успешно используются качественные инструменты, в частности беседа, в рамках которой определяется способность пациента оценивать последствия собственных нарушений. В зарубежной практике количественные методы оценки нарушений критичности используют целый ряд стратегий: клиническое наблюдение, структурированные и полуструктурированные интервью, сравнение самоотчета пациента и его результатов по нейропсихологическим или функциональным тестам, а также сравнение самоотчета пациента и отчета врача/близких [22]. Самые распространенные количественные инструменты оценивают только интеллектуальный уровень нарушения критичности. Согласно пирамидной модели критичности, данный уровень считается первым шагом на пути к успешному функционированию в повседневной

жизни: пациенты сначала обретают способность признавать наличие определенных нарушений и распознавать их последствия, далее восстанавливается способность распознавать трудности в момент их непосредственного возникновения, наконец, возвращается способность предвидеть проблемы, которые могут возникнуть вследствие имеющихся нарушений [23].

Наиболее широко используемым инструментом является «Опросник для оценки критичности к нарушениям» (Self-Awareness Deficits Interview, SADI). Формат структурированной беседы позволяет проводить не только количественную оценку, но и более глубокое изучение проблем пациента и создает отправную точку для обсуждения целей реабилитации. Поэтому данный опросник потенциально полезен в качестве как исследовательского, так и клинического инструмента, и его апробация представляет собой актуальную научную и практическую задачу [24]. Авторы SADI использовали при его разработке упрощенную клиническую модель определения нарушения критичности, в основе которой лежит выделение трех основных аспектов: критичности к нарушениям, критичности к последствиям нарушений и реалистичности ожиданий [21].

Первый аспект — критичность к нарушениям, связанным с поражением головного мозга (физические, когнитивные, социальные и эмоциональные изменения). Этот аспект приравнивается к объективному осознанию или «знанию» недостатков, описанных выше.

Второй аспект критичности распространяется на осознание функциональных последствий нарушений в различных сферах, например в самостоятельной жизни пациента, работе, вождении транспорта, в быту. Этот аспект характеризует субъективную оценку пациентом последствий нарушений и их влияния на привычную жизнь.

Третий аспект — это способность ставить перед собой реалистичные цели. С отсутствием адекватной оценки собственных нарушений пациентам бывает тяжело сформулировать реалистичные ожидания и достижимые цели на будущее.

Методика SADI представляет собой полуструктурированное интервью, которое оценивает уровень критичности в трех указанных областях: 1) критичность к нарушениям; 2) критичность к функциональным последствиям нарушений; 3) способность ставить реалистичные цели. Для оценки уровня критичности пациенту задаются серии вопросов, связанных с каждой из указанных областей. Вопросы могут быть адаптированы или переформулированы для получения дополнительной информации, при условии что их суть остается неизменной. Также для получения развернутого ответа пациенту могут предъявляться подсказки из представленного списка тем для обсуждения. Каждая из трех областей оценивается исследователем по 4-балльной шкале в соответствии с рекомендациями SADI, где 0 указывает на отсутствие нарушения критичности, а 3 — на грубое нарушение критичности. Общие баллы подсчитываются путем суммирования результатов каждой из трех субшкал, чтобы получить диапазон возможных баллов от 0 до 9, при этом более высокие баллы указывают на большее нарушение критичности. Дополнительно J.M. Fleming и соавт. [25] предлагают обсуждать анамнез и текущий функциональный статус пациента с медицинскими специалистами

и близкими людьми. Для фиксации таких данных и их дальнейшего сопоставления с ответами пациентов может использоваться контрольный список вопросов для близких пациента. Сбор такой информации способствует повышению достоверности оценки критичности к нарушениям в рамках SADI.

Цель данной работы — проведение валидационного исследования и разработка официальной русскоязычной версии SADI.

Материал и методы. Разрешение на лингвокультурную адаптацию методики SADI и ее валидацию было получено от ведущего автора-разработчика, специалиста по клиническим исследованиям в области нейрореабилитации, профессора Квинслендского университета J. Fleming.

Исследование проводилось в два этапа: 1-й — лингвокультурная адаптация методики SADI, 2-й — исследование ее психометрических показателей. Валидационное исследование SADI получило одобрение локального этического комитета Научного центра неврологии.

Лингвокультурная адаптация и валидация проводились совместно экспертами группы валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии и клиническими психологами (нейропсихологами) факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова согласно общепринятым рекомендациям [26, 27]. Интервью с участниками исследования проводилось на базе Клиники реабилитации Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова и Научного центра неврологии во время плановой госпитализации пациентов. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие перед проведением каждого из этапов исследования.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный неврологический диагноз повреждения центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза, отсутствие значимых речевых нарушений, свободное владение русским языком, способность дать самоотчет, согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения служили выраженные психические или тяжелые соматические расстройства, не позволяющие осуществить продуктивный контакт с пациентом, или отказ от проведения исследования.

Для каждого участника исследования были собраны данные о поле, возрасте и характере повреждения ЦНС (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Кроме того, для повышения достоверности оценочных процедур была изучена информация о характере травмы, сохраняющихся нарушениях и текущем функциональном состоянии каждого пациента (анализ проводился на основе изучения медицинской документации и обсуждения с лечащим врачом и/или близкими пациента).

На **1-м этапе** был осуществлен прямой перевод оригинальной версии шкалы с инструкциями и приложениями (вопросы для близких) с английского языка на русский двумя независимыми переводчиками с психологическим образованием и уровнем владения английским языком не ниже продвинутого (C1). Следующим шагом произведен обратный перевод общей русской версии носителем английского языка, владеющим русским языком как иностранным и имеющим медицинское образование. Далее разработанная русскоязычная версия методики была вы-

несена на экспертную комиссию под председательством лингвиста, медицинского переводчика-эксперта. В состав комиссии также вошли неврологи, клинические психологи (нейропсихологи) и переводчики. После этого было проведено пилотное тестирование разработанной методики на 17 пациентах с различными нарушениями ЦНС: G20 (Болезнь Паркинсона) — 35%, I69.3 (Последствия инфаркта мозга) — 47%, I69.1 (Последствия внутримозгового кровоизлияния) — 12%, G11.4 (Наследственная спастическая параплегия) — 6%. Все участники были носителями русского языка.

На 2-м этапе валидации проводилась оценка психометрических показателей шкалы — межэкспертной и ретестовой надежности, а также внутренней согласованности [28]. Для изучения психометрических свойств были отобраны пять оценщиков: три эксперта в области клинической нейропсихологии и два студента — клинических нейропсихологов. С целью подтверждения того, что мнения оценщиков, участвующих в исследовании, существенно не различаются, было проведено предварительное тестирование согласованности. В дальнейшем случайным образом подбирались пары оценщиков, состоящие из одно-

го эксперта и одного студента, для проведения интервью и оценки по методике SADI. Проведение опроса осуществлял всегда студент. Интервью и его оценка с одним и тем же участником исследования проводилось дважды одной и той же парой исследователей. При изучении ретестовой надежности оценивали устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени, для чего проводили два исследования каждого пациента: первичное — при поступлении пациента в клинику; повторное исследование (теми же экспериментаторами) проводилось через 8–12 дней и оценивалось независимо от результатов первичной оценки. Условия проведения первичного и повторного измерений были по возможности идентичны. Внутреннюю согласованность оценивали по данным первичного осмотра пациентов.

В исследование включен 31 пациент, подробные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Статистический анализ. Репрезентативность выборки рассчитывали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [29]. Объем выборки в 31 человек был достаточным для проведения всех необходимых статистических расчетов с учетом уровня мощности 0,8 и уровня статистической значимости $p=0,05$. Описательная статистика приведена в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. При исследовании психометрических параметров шкалы использованы следующие статистические методы: ретестовую надежность оценивали с помощью коэффициента корреляции по Спирмену, внутреннюю согласованность — с использованием коэффициента альфа Кронбаха. При проведении предварительного тестирования согласованности мнений оценщиков, а также при исследовании межэкспертной надежности шкалы (в рамках основной части работы) использовали коэффициент внутриклассовой корреляции (intraclass correlation coefficient, ICC). При проверке гипотез использован пороговый уровень статистической значимости, соответствующий $p=0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 24 (IBM Corp., США).

Результаты. В результате 1-го этапа исследования проведена лингвокультурная адаптация методики SADI с разработкой русскоязычной версии, которая получила название «Опросник для оценки критичности к нарушениям» (ООКН). В ходе пилотного тестирования были сделаны выводы о пригодности разработанной версии ООКН для использования в клинической практике. Текст шкалы оказался доступен для понимания пациентам и оценщикам. Были произведены незначительные доработки и разработаны финальная русскоязычная версия шкалы, руководство по начислению и подсчету баллов, а также список вопросов для близких людей.

В результате 2-го этапа исследования были проанализированы следующие психометрические показатели ООКН. В ходе предварительного изучения согласованности на этапе формирования группы оценщиков полу-

Таблица 1. Характеристика участников 2-го этапа исследования

Table 1. Characteristics of participants in the second stage of the research

Показатель	Значение
Пол (мужской/женский)	22/9
Возраст, годы*:	
все пациенты	54,7 [35,4; 48,7]
мужчины	52,8 [34,1; 47,7]
женщины	60,9 [46,2; 54,3]
Диагноз:	
последствия ишемического инсульта	18
последствия геморрагического инсульта	6
последствия черепно-мозговой травмы	6
токсическая (алкогольная) полиневропатия	1

Примечание. * — данные приведены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Таблица 2. Психометрические показатели русскоязычной версии ООКН у неврологических больных

Table 2. Psychometric indicators of the Russian-language version of the SADI-RU in neurological patients

Параметр	Метод оценки	Пороговое значение показателя	Результат показатель	р-значение
Межэкспертная согласованность	Коэффициент внутриклассовой корреляции	$\geq 0,7$	0,81	$< 0,0004$
Ретестовая надежность	Коэффициент корреляции Спирмена	$\geq 0,7$	0,92	$< 0,0001$
Внутренняя согласованность	Альфа Кронбаха	$\geq 0,7$	0,77	0,0024

чен коэффициент внутриклассовой корреляции ICC=0,92 ($p<0,0001$), что соответствует «хорошему» уровню межэкспертной согласованности.

Коэффициент корреляции Спирмена между результатами повторных осмотров при исследовании ретестовой надежности составил $r=0,92$ ($p<0,0001$), что соответствует высокому уровню устойчивости шкалы к ошибкам, связанным с фактором времени.

Исследование внутренней согласованности (коэффициент альфа Кронбаха) составляет $\alpha=0,77$ ($p=0,0024$), что доказывает высокую сбалансированность пунктов шкалы. Психометрические показатели русскоязычной версии ООКН у неврологических больных представлены в табл. 2.

Обсуждение. Феномен критичности является ключевым показателем психического здоровья и проявляется в различных сферах функционирования человека. Несмотря на его актуальность и использование в психологии и нейрореабилитации, определение критичности в контексте неврологических расстройств остается предметом дискуссий. Исследование существующих теоретических моделей показывает, что критичность связана с множеством факторов, таких как когнитивные, эмоционально-волевые и нейрофизиологические аспекты. Традиционный отечественный подход к оценке критичности основывается на качественных методах, обладающих своими преимуществами. Однако для клинического применения требуется количественный инструмент, позволяющий более точно оценивать степень нарушений и отслеживать изменения этого показателя во времени.

Методика SADI предлагает решение задачи перехода от качественной оценки на основе полуструктурированного интервью к количественной оценке. Это упрощает работу специалистов, стандартизирует данные и делает их дос-

тупными для дальнейшего анализа и использования в реабилитации, при этом сохраняя качественный компонент для детального рассмотрения каждого индивидуального случая. Апробация и внедрение SADI в России окажут значительную пользу, так как в настоящее время отсутствуют стандартизированные методы для оценки критичности. Это нововведение позволит не только получить количественные данные для оценки нарушений критичности у неврологических пациентов, но и усовершенствовать диагностические подходы, повысив эффективность реабилитационных процессов.

Проведенная лингвокультурная адаптация SADI для использования в русскоязычной среде продемонстрировала высокую ретестовую надежность в интервале 9–12 дней, что подтверждает стабильность инструмента. Изначально методика SADI была валидирована только на пациентах с черепно-мозговой травмой, однако на данный момент она успешно применяется и у пациентов с другими неврологическими заболеваниями, что согласовано с автором-разработчиком [30, 31].

Основное ограничение методики SADI, включающей анкетирование и структурированные интервью, заключается в ее зависимости от способности пациентов к устному или письменному самовыражению. Это делает данные методы менее эффективными для пациентов с тяжелыми речевыми нарушениями.

Заключение. В данном исследовании был апробирован первый для российской клинической практики количественный инструмент оценки критичности к нарушениям у неврологических пациентов (см. приложение). Результаты исследования подтверждают, что методика SADI (ООКН) является надежным инструментом оценки, подходящим для использования как в клинических, так и в исследовательских целях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Katz N, Hartman-Maeir A. Occupational Performance and Metacognition. *Can J Occup Ther.* 1997 Jun;64(2):53-62. doi: 10.1177/000841749706400201
- O'Keeffe F, Dockree P, Moloney P, et al. Awareness of deficits in traumatic brain injury: A multidimensional approach to assessing metacognitive knowledge and online-awareness. *J Inter Neuropsych Soc.* 2007 Jan;13(1):38-49. doi: 10.1017/S1355617707070075
- Sansonetti D, Fleming J, Patterson F, Lannin NA. Conceptualization of self-awareness in adults with acquired brain injury: A qualitative systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2022 Sep;32(8):1726-73. doi: 10.1080/09602011.2021.1924794. Epub 2021 May 19.
- Sunderaraman P, Cosentino S. Integrating the Constructs of Anosognosia and Metacognition: a Review of Recent Findings in Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Mar;17(3):27. doi: 10.1007/s11910-017-0734-1
- Toglia J, Kirk U. Understanding awareness deficits following brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2000;15(1):57-70. doi: 10.3233/NRE-2000-15104
- Prigatano GP, Schacter DL. Awareness of deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues. New York, NY, US: Oxford University Press; 1991. P. 13.
- Stuss DT. Disturbance of self-awareness after frontal system damage. In: Prigatano GP, Schacter DL, editors. Awareness of deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues. New York, NY, US: Oxford University Press; 1991. P. 63-83.
- Рубинштейн СЛ. Основы общей психологии. Москва: Питер; 2015. 705 с. [Rubinshtein SL. Foundations of General Psychology. Moscow: Piter; 2015. 705 p. (In Russ.).]
- Лурия АР, Цветкова ЛС. Нейропсихологический анализ решения задач. Нарушение и восстановление интеллектуальной деятельности при локальных поражениях мозга. 2-е изд. Москва: МПСИ; 2010. 367 с. [Luriya AR, Tsvetkova LS. Neuropsychological Analysis of Problem Solving: Impairment and Recovery of Intellectual Functioning in Local Brain Damage. 2nd ed. Moscow: MPSI; 2010. 367 p. (In Russ.).]
- Баканова ИВ, Зейгарник БВ, Николаева ВВ. Отношение к болезни как условие формирования осознаваемых и неосознаваемых мотивов деятельности. В кн.: Бессознательное: природа, функции, методы исследования. Т. 2. Тбилиси: Мецниереба; 1978. С. 76-81. [Bakanova IV, Zeigarnik BV, Nikolaeva VV. Attitude to illness as a condition for the formation of conscious and unconscious motives for activity. In: The Unconscious: Nature, Functions, and Research Methods. Vol. 2. Tbilisi: Metsniereba; 1978. P. 76-81 (In Russ.).]
- Зейгарник БВ. Патопсихология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. 5-е изд. Москва: Академия; 2007. 206 с. [Zeigarnik BV. Pathopsychology: A Study Guide for University Students. 5th ed. Moscow: Akademiya; 2007. 206 p. (In Russ.).]
- Николаева ВВ. Влияние хронической болезни на психику. Москва: Изд-во МГУ; 1987. 166 с.

[Nikolaeva VV. The Impact of Chronic Illness on the Mind. Moscow: Publishing House of MSU; 1987. 166 p. (In Russ.)].

13. Рубинштейн СЯ. Экспертиза и восстановление трудоспособности после военных травм мозга. В кн.: Гращенко НИ, редактор. Неврология военного времени. Москва: Изд-во АМН СССР; 1949. С. 294-308. [Rubinshtein SYa. Examination and rehabilitation of working capacity after military brain injuries. In: Grashchenkov NI, editor. Military Neurology. Moscow: Publishing House of AMS of USSR; 1949. P. 294-308 (In Russ.)].
14. Кожуховская ИИ. Нарушение критичности у психически больных. Москва: Изд-во МГУ; 1985. 79 с. [Kozhukhovskaya II. Impairment of Self-Awareness in the Mentally Ill. Moscow: Publishing House of MSU; 1985. 79 p. (In Russ.)].
15. Fleming JM, Ownsworth T. A review of awareness interventions in brain injury rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil.* 2006 Aug;16(4):474-500. doi: 10.1080/09602010500505518
16. Sherer M, Hart T, Nick TG. Measurement of impaired self-awareness after traumatic brain injury: a comparison of the patient competency rating scale and the awareness questionnaire. *Brain Inj.* 2003 Jan;17(1):25-37. doi: 10.1080/0269905021000010113
17. Ownsworth TL, McFarland KM, Young RM. Development and standardization of the Self-regulation Skills Interview (SRSI): a new clinical assessment tool for acquired brain injury. *Clin Neuropsychol.* 2000 Feb;14(1):76-92. doi: 10.1076/1385-4046(200002)14:1;1-8;FT076
18. Bivona U, Lucatello S, Costa A. Self-awareness after severe traumatic brain injury: From impairment of self-awareness to psycho-

logical adjustment. In: Cellular, Molecular, Physiological, and Behavioral Aspects of Traumatic Brain Injury. MA: Academic Press (Elsevier); 2022. P. 539-52. doi: 10.1016/B978-0-12-823036-7.00034-7

19. Mahoney D, Gutman SA, Gillen G. A Scoping Review of Self-Awareness Instruments for Acquired Brain Injury. *Open J Occupat Ther.* 2019 Apr;7(2). doi: 10.15453/2168-6408.1529
20. Bivona U, Ciurli P, Ferri G, et al. The Self-Awareness Multilevel Assessment Scale, a New Tool for the Assessment of Self-Awareness After Severe Acquired Brain Injury: Preliminary Findings. *Front Psychol.* 2020 Jul 24;11:1732. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01732
21. Fleming J, Strong J. Self-Awareness of Deficits following Acquired Brain Injury: Considerations for Rehabilitation. *Brit J Occupat Ther.* 1995 Feb;58(2):55-60. doi: 10.1177/030802269505800204
22. Fleming JM, Strong J, Ashton R. Self-awareness of deficits in adults with traumatic brain injury: how best to measure? *Brain Inj.* 1996 Jan;10(1):1-15. doi: 10.1080/026990596124674
23. Crosson B, Barco PP, Vellozo CA, et al. Awareness and compensation in postacute head injury rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil.* 1989 Sep;4(3):46-54. doi: 10.1097/00001199-198909000-00008
24. Simmond M, Fleming J. Reliability of the self-awareness of deficits interview for adults with traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2003 Jan;17(4):325-37. doi: 10.1080/0269905021000013219
25. Fleming JM, Strong J, Ashton R. Cluster Analysis of Self-Awareness Levels in Adults with Traumatic Brain Injury and Relationship to Outcome. *J Head Trauma Rehabil.* 1998

Oct;13(5):39-51. doi: 10.1097/00001199-199810000-00006

26. Новик АА, Ионов ТИ. Языковая и культурная адаптация опросника оценки качества жизни. В кн.: Шевченко ЮЛ, редактор. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. С. 57-61. [Novik AA, Ionova TI. Language and cultural adaptation of the quality of life questionnaire. In: Shevchenko YuL, editor. Guidelines for Studying Quality of Life in Medicine. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. P. 57-61 (In Russ.)].
27. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *Spine.* 2000 Dec;25(24):3186-91. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014
28. Kottner J, Audige L, Brorson S, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol.* 2011 Jan;64(1):96-106. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.002
29. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Online).* 2021 Feb;31(1):27-53. doi: 10.11613/BM.2021.010502
30. Kersey J, Juengst SB, Skidmore E. Effect of Strategy Training on Self-Awareness of Deficits After Stroke. *Am J Occupat Ther.* 2019 May;73(3):7303345020p1-7. doi: 10.5014/ajot.2019.031450
31. Winkens I, Prinsen A, Meijerink A, et al. Psychometric evaluation of the Self-Awareness in Daily Life-3 Scale (SADL-3) for the assessment of self-awareness after acquired brain injury. *Brain Inj.* 2019 Apr;33(5):598-609. doi: 10.1080/02699052.2019.1566969

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

14.01.2025 / 27.03.2025 / 28.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Варако Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8310-8169>

Ковязина М.С. <https://orcid.org/0000-0002-1795-6645>

Юсупова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Зимин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Зайцев А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Даминов В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-7141-6052>

Сандалова Ю.А. <https://orcid.org/0009-0007-8077-2121>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ КРИТИЧНОСТИ К НАРУШЕНИЯМ (ООКН)

Инструкция: задайте пациенту вопросы и запишите ответы. В качестве альтернативы может проводиться аудиозапись. В тех случаях, где необходимо оценивать степень критичности пациента, попросите его отвечать на вопросы подробнее. По завершении опроса используйте руководство по подсчету баллов для оценки уровня критичности по трем шкалам. В спорных случаях для определения точности самооценки ответы пациента можно сравнить с ответами близких людей из списка вопросов.

Общая сумма баллов по опроснику может составлять от 0 до 9. Чем больше сумма баллов, тем выше

степень нарушения критичности. Баллы по субшкалам распределяются следующим образом:

- 0 — критичность не нарушена;
- 1 — незначительное нарушение критичности;
- 2 — умеренное нарушение критичности;
- 3 — грубое нарушение критичности.

Примечание. Вопросы могут быть адаптированы или переформулированы в контексте беседы; также для получения дополнительной информации могут быть использованы темы для обсуждения, при условии что суть вопросов остается неизменной.

1. Критичность к нарушениям

- Есть ли разница между Вашим состоянием до травмы/болезни и после нее? Есть ощущение, что Вы и Ваши возможности как-то изменились?
- Ваши близкие замечают, что после травмы/болезни Вы как-то изменились? Какие именно изменения они замечают?
- Какие проблемы у Вас возникли после травмы / начала болезни? Над чем Вам необходимо работать в первую очередь? Что в первую очередь надо восстанавливать?

Возможные темы для обсуждения:

- Физические способности (например, движения рук и ног, равновесие, зрение, выносливость).
- Память.
- Нарушение ориентировки.
- Концентрация.
- Решение проблем, принятие решений, организация и планирование действий.
- Регуляция поведения.
- Общение.
- Способность ладить с окружающими.
- Изменились ли Вы как личность?
- Любые другие проблемы.

2. Критичность к функциональным последствиям нарушений

- Влияет ли травма головного мозга / болезнь на Вашу повседневную жизнь? Каким образом?

Возможные темы для обсуждения:

- Возможность жить самостоятельно.
- Управление финансами.
- Забота о семье / ведение домашнего хозяйства.
- Вождение автомобиля.
- Работа/учеба.
- Досуг / общественная жизнь.
- Есть ли другие области жизни, которые, по Вашему мнению, изменились / могут измениться?

3. Способность ставить реалистичные цели

- Чего Вы надеетесь достичь в ближайшие 6 мес? Есть ли у Вас цели? Какие именно?
- Как Вы думаете, чем Вы будете заниматься через полгода? Как Вы думаете, где Вы будете?
- Как Вы думаете, травма головы / болезнь по-прежнему будет оказывать влияние на Вашу жизнь через 6 мес?
- Если да, то каким образом?
- Если нет, почему Вы в этом уверены?

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные ниже рекомендации по оценке результатов должны использоваться только в качестве общего руководства и применяться в тех случаях, когда эксперт не уверен, следует ли классифицировать нарушение критичности как незначительное, умеренное или грубое.

1. Критичность к нарушениям

0 баллов Пациент сообщает о когнитивных/психосоциальных проблемах (при их наличии) в ответ на общий вопрос или легко признает существование таких проблем в ответ на конкретный вопрос.

1 балл Пациент сообщает о некоторых когнитивных/психосоциальных проблемах, но остальные проблемы отрицаются или преуменьшаются. Может обнаруживаться тенденция к фокусированию на относительно незначительных физических изменениях (например, шрамах) и признанию когнитивных/психосоциальных проблем только в ответ на конкретные вопросы.

2 балла Пациент признает только физические нарушения, при этом отрицает или преуменьшает когнитивные/психосоциальные изменения либо не уверен в них. Может осознавать проблемы, возникшие на более ранней стадии, но при этом отрицает наличие сохраняющихся нарушений либо может заявлять, что другие люди отмечают их наличие, но он с ними не согласен.

3 балла Пациент не признает наличия каких-либо нарушений (кроме очевидных физических) или отмечает только искусственно установленные ограничения, например запрет на вождение автомобиля, запрет на употребление алкоголя.

2. Критичность к функциональным последствиям нарушений

0 баллов Пациент точно описывает текущий функциональный статус в разных сферах деятельности (самостоятельная жизнь, работа/учеба, отдых, ведение домашнего хозяйства, вождение автомобиля) и отмечает связанные с травмой головного мозга / болезнью проблемы, которые ограничивают ту или иную функцию, и/или называет какие-либо компенсаторные меры, принятые для преодоления таких проблем.

1 балл Пациент сообщает о некоторых функциональных последствиях в ответ на вопросы или приведение примеров проблем, связанных с самостоятельной жизнью, работой, вождением автомобиля, досугом и т. д.

2 балла

3 балла

При этом он может быть не уверен в наличии других вероятных проблем, например потому, что еще не пробовал заниматься конкретным видом деятельности после травмы / начала болезни.

Пациент может признавать некоторые функциональные последствия нарушений, но сводит к минимуму важность выявленных проблем. Другие вероятные функциональные последствия могут активно отрицаться.

Пациент почти не признает функциональных последствий нарушений, отмечает только искусственно установленные ограничения/запреты. Может активно игнорировать медицинские рекомендации, ограничивающие рискованное поведение, например употребление алкоголя, вождение автомобиля.

3. Способность ставить реалистичные цели

0 баллов Пациент ставит достаточно реалистичные цели и признает, что травма головного мозга / болезнь, вероятно, продолжит оказывать влияние на некоторые сферы его функционирования, т. е. после травмы / начала болезни цели на будущее каким-то образом скорректировались.

1 балл Пациент ставит несколько нереалистичные цели или не может сформулировать конкретную цель, но признает, что в будущем могут возникнуть проблемы в некоторых сферах деятельности, т. е. понимает, что цели на будущее могут потребовать модификации, хотя он их еще не корректировал.

2 балла Пациент ставит нереалистичные цели или не может определить цель и не знает, как будет функционировать через 6 мес, но надеется, что вернется к дотравматическому состоянию, т. е. его цели не претерпели никаких изменений.

3 балла Пациент полностью уверен, что через 6 мес будет достигнут дотравматический (или более высокий) уровень функционирования, что не соответствует медицинскому прогнозу

Применение ботулинического токсина у пациентов с дисфагией и сialореей в остром периоде ишемического инсульта

Гусев В.В.¹⁻³, Балуева Т.В.³, Зайцева О.В.^{1,3}, Смирнов Д.А.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

²ФГАОУ ВО «Уральский государственный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

Екатеринбург; ³ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №23», Екатеринбург

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 620062, Екатеринбург, ул. Мира, 19;

³Россия, 620017, Екатеринбург, ул. Старых Большевиков, 9

Дисфагия и сialорея — частые осложнения инсульта, ухудшающие качество жизни пациентов и повышающие риск аспирационной пневмонии. Применение ботулинического токсина типа А (БТА) эффективно как метод коррекции сialореи, однако данных о применении БТА у пациентов с дисфагией в остром периоде инсульта крайне мало.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения инкоботулотоксина А для коррекции сialореи и профилактики аспирационных пневмоний у пациентов с дисфагией в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование включено 27 пациентов в остром периоде ИИ с признаками дисфагии и наличием задней сialореи. Все пациенты получали однократно инкоботулотоксин А в общей дозе 100 ЕД, разделенной на четыре инъекции в околоушные и подчелюстные слюнные железы с обеих сторон под контролем ультразвуковой навигации. Эндоскопически проводилась визуальная оценка задней сialореи; тяжесть дисфагии и риск аспирации оценивались по Шкале проникновения-аспирации Розенбека (Penetration-Aspiration Scale, PAS), Фиброоптической эндоскопической шкале оценки тяжести дисфагии (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS) и Шкале оценки дисфагии Клиники института мозга (КИМ) до инъекций, через 2 нед и через 1 мес. Группу ретроспективного контроля составили 27 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, степени тяжести инсульта и степени дисфагии. Сialорею оценивали также эндоскопически, выраженность дисфагии определяли по Шкале оценки дисфагии КИМ. Все пациенты получали регламентированную клиническими рекомендациями и протоколами терапию в зависимости от исходной тяжести состояния. Аспирационные осложнения и нежелательные реакции на инъекции инкоботулотоксина А оценивали на протяжении всего исследования.

Результаты. У всех пациентов основной группы исходно по шкалам PAS, FEDSS, Шкале дисфагии КИМ отмечена дисфагия тяжелой степени ($5,88 \pm 1,37$; $4,73 \pm 1,12$ и $19,81 \pm 6,61$ балла соответственно) и наличие сialореи. Через 2 нед и 1 мес после инъекции инкоботулотоксина А наблюдались уменьшение количества слюны без признаков задней сialореи и снижение выраженности дисфагии. Значения оценки дисфагии по шкалам PAS, FEDSS и КИМ через 1 мес достигли статистически значимой разницы ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями ($2,86 \pm 0,90$; $2,57 \pm 0,66$ и $11,43 \pm 2,14$ балла соответственно). Побочных эффектов в виде слабости мимической и бульбарной мускулатуры выявлено не было. В контрольной группе было также отмечено снижение выраженности дисфагии по шкале КИМ, сопоставимое с основной группой, однако сialорея сохранялась у 17 и 9 пациентов через 2 нед и через 1 мес соответственно. Аспирационная пневмония была диагностирована у трех пациентов основной группы и у семи — контрольной группы. **Заключение.** Инъекции инкоботулотоксина А у пациентов с дисфагией в остром периоде ИИ эффективны и безопасны для лечения сialореи и профилактики аспирационной пневмонии. Инъекции БТА можно рассматривать как рутинное, безопасное и экономически эффективное лечение пациентов с дисфагией для профилактики аспирационных осложнений после инсульта. Для подтверждения этого утверждения необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ишемический инсульт; дисфагия; сialорея; аспирационная пневмония; ботулинический токсин типа А; инкоботулотоксин А.

Контакты: Вадим Венадьевич Гусев; gusev_yadim@inbox.ru

Для ссылки: Гусев ВВ, Балуева ТВ, Зайцева ОВ, Смирнов ДА. Применение ботулинического токсина у пациентов с дисфагией и сialореей в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):30–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-30-35

Use of botulinum toxin in patients with dysphagia and sialorrhea in acute ischemic stroke

Gusev V.V.¹⁻³, Balueva T.V.³, Zayceva O.V.^{1,3}, Smirnov D.A.^{1,3}

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg; ³Central City Clinical Hospital No 23, Yekaterinburg

¹3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; ²19, Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

³9, Starikh Bolshevikov St., Yekaterinburg 620017, Russia

Dysphagia and sialorrhea are common complications of stroke that worsen quality of life and increase the risk of aspiration pneumonia. Botulinum toxin type A (BoNT-A) injections are effective in the treatment of sialorrhea, but there are few data on the use of botulinum toxin in patients with dysphagia in acute stroke.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of incobotulinumtoxin A in the treatment of sialorrhea and prevention of aspiration pneumonia in patients with acute ischemic stroke.

Material and methods. Twenty-seven patients with dysphagia and sialorrhea in acute ischemic stroke were included in the study. All patients received an ultrasound-guided injection of incobotulinumtoxin A in a total dose of 100 units, divided into four injections into parotid and submandibular salivary glands bilaterally. Posterior sialorrhea was visually verified by the endoscopic assessment, severity of dysphagia and aspiration risk were assessed at baseline, two weeks and one month post-injection using the Penetration Aspiration Scale (PAS), Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS) and the Clinical Institute of the Brain (CIB) Dysphagia Scale. The control group consisted of 27 retrospectively analyzed patients who were matched for age, gender, stroke severity and dysphagia. Sialorrhea was assessed endoscopically, and dysphagia was assessed using the CIB dysphagia scale. All patients were routinely treated according to local standards of care depending on their condition at the admission. Aspiration complications and adverse events due to incobotulinumtoxin A were recorded throughout the study.

Results. All patients in the main group at baseline had severe dysphagia according to PAS, FEDSS and CIB dysphagia scales (5.88 ± 1.37 ; 4.73 ± 1.12 and 19.81 ± 6.61 points, respectively) and sialorrhea. After 2 weeks and 1 month after the injection of incobotulinumtoxin A, there was a decrease in the amount of saliva without signs of posterior sialorrhea and a decrease in the severity of dysphagia. Dysphagia scores on the PAS, FEDSS and CIB scales reached a statistically significant difference ($p < 0.05$) within one month compared to baseline (2.86 ± 0.90 ; 2.57 ± 0.66 and 11.43 ± 2.14 points, respectively). No side effects such as weakness of the mimic and bulbar muscles were observed. In the control group, the severity of dysphagia also decreased according to the CIB scale, comparable to the main group, but sialorrhea persisted in 17 patients after 2 weeks and in 9 patients after 1 month. Aspiration pneumonia was diagnosed in 3 patients in the main group and in 7 patients in the control group.

Conclusion. Injections of incobotulinumtoxin A in patients with dysphagia in acute ischemic stroke are effective and safe in the treatment of sialorrhea and the prevention of aspiration pneumonia. BoNT-A injections could be considered as a routine, safe and cost-effective treatment for patients with dysphagia to prevent aspiration complications after stroke. Further studies are needed to substantiate this statement.

Keywords: ischemic stroke; dysphagia; sialorrhea; aspiration pneumonia; botulinum toxin type A; incobotulinumtoxin A.

Contact: Vadim Venalievich Gusev; gusev_vadim@inbox.ru

For reference: Gusev VV, Balueva TV, Zayceva OV, Smirnov DA. Use of botulinum toxin in patients with dysphagia and sialorrhea in acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):30–35.

DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-30-35

Нарушение глотания (нейрогенная дисфагия) представляет значительную проблему для пациентов после перенесенного инсульта [1, 2]. Распространенность дисфагии у пациентов, перенесших инсульт, составляет, по данным ряда авторов, 51–64%, что приводит к неблагоприятным исходам, таким как задняя сialоррея и аспирационная пневмония [3]. У пациентов с дисфагией частота развития пневмонии выше, чем у пациентов без дисфагии; у пациентов с инсультом при наличии дисфагии риск развития аспирационной пневмонии увеличивается в 3–11 раз [4]. По данным последнего метаанализа, включавшего 42 исследования с участием 26 366 пациентов, дисфагия в остром периоде инсульта наблюдается у 42% пациентов. Постинсультная дисфагия в 4,08 раза повышает риск развития аспирационной пневмонии и в 4,07 раза — риск смертности [5].

Взаимосвязь между дисфагией и сialорреей очевидна: затруднение в проглатывании слюны приводит к ее накоплению в полости рта и усугубляет сialоррею. В свою очередь, избыток слюны негативно влияет на процесс глотания, так как она может попадать в дыхательные пути, вызывая кашель и поперхивание, особенно у пациентов с ослабленным после инсульта кашлевым рефлексом [6, 7]. В отличие от передней сialорреи, характеризующейся непроизвольным истечением слюны из ротовой полости, задняя, при которой слюна стекает по задней стенке глотки, представляет более серьезную опасность, в первую очередь из-за риска аспирации, как явной, так и «немой», при которой слюна попада-

ет в дыхательные пути без проявления кашля или поперхивания, что впоследствии может стать причиной развития аспирационной пневмонии [8].

В отличие от передней, оценка задней сialорреи значительно затруднена. Прежде всего это связано с невозможностью количественного измерения избыточного слюноотделения. Поэтому применяемые методики основываются на эндоскопической картине с непосредственным наблюдением за изменениями циркуляции слюны, процессами глотания и явлениями аспирации [9]. Лечение сialорреи у пациентов с постинсультной дисфагией имеет первостепенное значение для улучшения прогноза, восстановления функциональных способностей и повышения качества жизни [9]. На сегодняшний день существует ограниченное количество эффективных и безопасных методик, применяемых для коррекции сialорреи. Одним из наиболее эффективных и малоинвазивных методов являются инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) [10].

Действие БТА на слюнные железы связано с блокадой холинергической передачи и проявляется снижением слюноотделения. Многочисленные исследования подтверждают эффективность и безопасность инъекций БТА у неврологических пациентов с сialорреей различного генеза [10–14]. Инкоботулотоксин А (препарат Ксеомин) представляет собой очищенный от вспомогательных белков БТА, широко применяющийся в неврологической практике у пациентов со спастичностью, дистониями,

а также сиалореей. Эффективность и безопасность инкоботулоксина А в лечении сиалореи у взрослых пациентов с различными неврологическими заболеваниями доказаны в ряде российских и зарубежных исследований. Так, крупнейшее международное мультицентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование SIAXI показало эффективность препарата в купировании сиалореи по сравнению с плацебо через 4, 8, 12 и 16 нед после введения. Профиль безопасности препарата был благоприятным — низкая частота нежелательных явлений в целом, и ни в одном случае не было отмечено серьезного нежелательного явления, связанного с терапией [15]. Однако, несмотря на данные об успешном применении препарата у пациентов с сиалореей, в том числе постинсультной, опыт использования БТА у пациентов в остром периоде инсульта с дисфагией крайне недостаточен и описывает в основном отдельные клинические случаи или исследования на небольших выборках [8, 16].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения инкоботулоксина А у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), осложнившегося дисфагией и задней сиалореей, с целью предотвращения аспирационных осложнений.

Материал и методы. В период с февраля по октябрь 2024 г. наблюдались 27 пациентов (средний возраст — $64,0 \pm 2,35$ года) в остром периоде ИИ, которые составили основную группу и соответствовали следующим *критериям включения*: возраст старше 18 лет; острый период ИИ (3—14 дней после начала); тяжесть инсульта по шкале Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) от 2 до 20 баллов; наличие дисфагии, подтвержденной клинически — 7 баллов и более по Шкале оценки дисфагии ООО «Клиника института мозга» (КИМ), а также эндоскопически — 3 балла и более по Фиброоптической эндоскопической шкале оценки тяжести дисфагии (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS) и 3 балла и более по Шкале проникновения-аспирации Розенбека (Penetration-Aspiration Scale, PAS); наличие задней сиалореи, подтвержденной визуально и/или эндоскопически. В исследование не включались пациенты со снижением уровня сознания менее 14 баллов по Шкале комы Глазго; с тяжелым инсультом (более 20 баллов по NIHSS); наличием других причин развития сиалореи; наличием признаков, которые могли повысить риск появления показаний к интубации трахеи и необходимости в проведении искусственной вентиляции легких.

Пациенты получали регламентированную клиническими рекомендациями и протоколами терапию, включая лекарственную и немедикаментозную, в рамках первого этапа реабилитации. Терапия включала занятия с логопедом и индивидуальную нутритивную поддержку. Лечение осуществлялось в условиях палаты интенсивной терапии первичного сосудистого отделения и затем в реабилитационном отделении силами мультидисциплинарной бригады. Пациентам основной группы проводили инъекции инкоботулоксина А под ультразвуковым контролем в околоушные и подчелюстные слюнные железы с обеих сторон с применением дозы 100 единиц (всего четыре инъекции: по 35 и 15 единиц инкоботулоксина А для околоушной и подчелюстной слюнных желез соответственно на каждую сторону).

Тяжесть дисфагии и риск аспирации в основной группе оценивались с использованием клинической шкалы КИМ, включающей оценку различных признаков, таких как положение мягкого неба, глоточный рефлекс, состояние тонуса мышц органов артикуляции [17], шкалы PAS, используемой во время проведения инструментальных исследований глотания и позволяющей оценить степень проникновения пищи, жидкости или слюны в дыхательные пути и наличие аспирации [18], и шкалы FEDSS, позволяющей оценить процесс глотания пищи и жидкости разной консистенции [19]. Оценка тяжести дисфагии, а также качественная визуальная оценка задней сиалореи (наличие/отсутствие слюны в надсвязочном пространстве, выявляемое эндоскопически) проводились до инъекций, через 2 нед и 1 мес после их выполнения.

В качестве контрольной группы были проанализированы данные 27 пациентов, отобранных ретроспективно, которые были сопоставимы с основной группой по возрасту, полу, степени тяжести инсульта и дисфагии, оцененной с использованием шкалы КИМ. Также проводилась визуальная эндоскопическая оценка наличия задней сиалореи. Пациентам проводили лекарственную, немедикаментозную терапию и реабилитационные мероприятия в соответствии с исходной тяжестью состояния и наличием симптоматики. На протяжении всего периода наблюдения фиксировалось число аспирационных пневмоний в группах, а также отслеживались нежелательные явления, связанные с применением инкоботулоксина А.

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA 64 (версия 12). Данные анализировались с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$ для всех видов анализа.

Результаты. В основной группе 25 пациентов полностью завершили исследование; два пациента не закончили второй этап реабилитации (отказ от дальнейшего стационарного лечения), и сведения о наличии/отсутствии у них пневмонии были актуализированы на основании данных из региональной информационной медицинской системы. Исходно средние значения выраженности симптомов в основной группе пациентов согласно шкалам PAS, FEDSS, шкале дисфагии КИМ соответствовали дисфагии тяжелой степени. Через 2 нед после введения инкоботулоксина А статистически значимых различий выявлено не было, хотя отмечалась положительная динамика по всем показателям. Средние показатели выраженности симптомов после проведенных инъекций препарата через 1 мес соответствовали дисфагии легкой степени по шкалам PAS и FEDSS и средне-легкой степени по шкале дисфагии КИМ и достигли статистической разницы по сравнению с исходными значениями.

В контрольной группе при оценке выраженности дисфагии по шкале КИМ исходно также отмечалась тяжелая дисфагия, однако дальнейшая динамика снижения степени дисфагии в целом соответствовала таковой в основной группе, достигнув статистически значимых различий к 1 мес наблюдения.

Средние показатели и их динамика по шкалам тяжести инсульта, дисфагии у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице.

При эндоскопической визуальной оценке сialореи признаков задней сialореи (наличие слюны в надсвязочном пространстве) в основной группе через 2 нед и через 1 мес после инъекций выявлено не было. При этом в контрольной группе у 17 (63%) и 9 (33,3%) пациентов были выявлены признаки задней сialореи через 2 нед и через 1 мес наблюдения соответственно.

К концу наблюдения в основной группе зафиксировано три случая аспирационной пневмонии, в группе сравнения аспирационная пневмония выявлена у семи пациентов.

Безопасность инкоботулотоксина А была удовлетворительной; нежелательных явлений в виде слабости мимической и бульбарной мускулатуры выявлено не было.

Обсуждение. Постинсультная дисфагия и сопровождающая ее сialорея представляют собой значительную проблему для пациентов, прежде всего в связи с риском развития аспирационной пневмонии.

Под нашим наблюдением находились 54 пациента в остром периоде ИИ, осложненного дисфагией и с признаками задней сialореи. У всех пациентов исходно зафиксирована тяжелая дисфагия, признаки задней сialореи; таким образом, у всех пациентов была угроза развития аспирационных осложнений.

Пациенты основной группы получали инъекции БТА. Инкоботулотоксин А (Ксеомин) — единственный препарат БТА, имеющий официальное показание к применению «Хроническая сialорея у взрослых». Стоит отметить, что препарат официально не зарегистрирован для коррекции острой сialореи, однако четкие диагностические критерии определения острой и хронической сialореи отсутствуют. Более того, в обновленных национальных

клинических рекомендациях по лечению ИИ и транзиторной ишемической атаки использование ботулинического токсина для коррекции постинсультной сialореи регламентировано вне зависимости от периода инсульта или длительности наличия сialореи [20]. Доза препарата соответствовала таковой, описанной в инструкции по применению для коррекции хронической сialореи. Применение БТА у пациентов с сialореей описано в основном при длительно существующей сialорее, например при болезни Паркинсона и ряде других состояний. Данные об использовании препаратов БТА для коррекции задней сialореи в остром периоде инсульта ограничиваются описанием отдельных клинических случаев или исследованиями с малым числом пациентов [8, 16]. В исследовании М. Shao и соавт. [16] семи тяжелым пациентам с трахеостомой с ишемическим или геморрагическим инсультом, имеющим дисфагию и выраженную сialорею, выполняли инъекции БТА в слюнные железы. В результате были отмечены значительное снижение слюноотечения через 1 и 4 нед, сокращение сроков госпитализации, времени нахождения на интубационной трубке, а также снижение числа повторных аспирационных пневмоний. В нашем исследовании было также зафиксировано уменьшение дисфагии и сialореи, максимально выраженное через 1 мес, а очевидная положительная динамика была заметна уже на 2-й неделе наблюдения.

Аспирационная пневмония в основной группе была выявлена у 3 (11%) пациентов, тогда как в группе контроля, без применения БТА, она диагностирована у 7 (26%) пациентов. При анализе случаев развития аспирационной пневмонии в основной группе выяснилось, что всем трем пациентам инъекция инкоботулотоксина А была осуществлена на 11–14-й день от момента поступления, тогда как остальным пациентам инъекции проводились в среднем на первой неделе. Такое расхождение в сроках, на наш взгляд, могло иметь важное значение для развития значимой сialореи и последующей аспирации. Более чем вдвое большее число аспирационных осложнений наглядно показывает и подтверждает критически важную прогностическую роль дисфагии и сialореи и важность их своевременной коррекции. Нами не выявлено каких-либо значимых различий в клинической и инструментальной картине (по оценкам тяжести дисфагии) у пациентов основной группы с развившейся впоследствии пневмонией, при этом в контрольной группе у всех пациентов с пневмонией были отмечены признаки задней сialореи. Следует подчеркнуть, что при оценке динамики дисфагии в контрольной группе были зафиксированы сопоставимые положительные результаты, однако в течение всего периода наблюдения сохранялась задняя сialорея, что привело к большему числу аспирационных осложнений. Таким образом, борьба с задней сialореей, на наш взгляд, является первостепенной задачей у пациентов с дисфагией, равно как и самое раннее начало ее коррекции препаратами БТА. Результаты процитированного выше исследования также подтверждают очевидную положительную роль БТА в профилактике аспирационных осложнений: ни у одного пациента, получавшего инъекции, не было зафиксировано случаев повторных аспирационных пневмоний, тогда как в контрольной группе они были диагностированы у 100% пациентов [16].

Динамика тяжести дисфагии и инсульта у пациентов в остром периоде инсульта в группах, баллы, $M \pm SD$

Dynamics of dysphagia and stroke severity in patients with acute stroke in groups, score, $M \pm SD$

Шкала	Исходно (n=27)	Через 2 нед (n=25)	Через 1 мес (n=25)
<i>Основная группа</i>			
PAS	5,88±1,37	3,71±1,31	2,86±0,90*
FEDSS	4,73±1,12	3,00±1,08	2,57±0,66*
КИМ	19,81±6,61	15,14±4,92	11,43±2,14*
NIHSS	11,80±4,84	7,66±4,40	4,85±3,93*
<i>Контрольная группа</i>			
КИМ	18,17±6,23	14,57±3,73	11,56±3,42*
NIHSS	12,12±4,40	7,03±3,34	3,14±2,35*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателя с его исходным значением (критерий χ^2 и критерий Манна–Уитни).

В нашем исследовании были использованы эндоскопические шкалы оценки дисфагии PAS и FEDSS, которые широко применяются для этой цели, обладая высокой чувствительностью и специфичностью [18, 19, 21]. Однако ни один из применявшихся инструментов не позволяет оценить динамику объема исследуемой слюны при задней сиалорее. Несмотря на это, нами визуально было зафиксировано уменьшение количества слюны в надсвязочном пространстве и грушевидных синусах при эндоскопическом контроле («отсутствие слюны» или «без признаков задней сиалореи»). В исследовании M. Shao и соавт. [16] для динамической оценки количества слюны и выраженности сиалореи применялось измерение скорости нестимулированного слюноотделения (unstimulated saliva flow rate) с количественным взвешиванием тампонов, помещенных в ротовую полость. Также использовалась Шкала оценки тяжести и частоты слюнотечения (Drooling Severity and Frequency Scale). Применение данных шкал описано в исследовании SIAXI, однако у пациентов была отмечена хроническая передняя сиалорея, когда слюнотечение визуально заметно без применения эндоскопических процедур. Остается неясным, каким образом в вышеупомянутом исследовании проводилась оценка именно задней сиалореи как наиболее значимой. Нам видится, что именно эндоскопическая визуальная оценка выраженности сиалореи является наиболее валидной, однако

четкие диагностические критерии в настоящее время отсутствуют, равно как и инструменты для ее динамической оценки.

Нежелательные явления, включая слабость мимической и бульбарной мускулатуры, ни у кого из пациентов основной группы нашего исследования зарегистрированы не были. У пяти пациентов отмечалось временное ощущение сухости во рту в период от 2 до 4 нед после инъекции, которое регрессировало самостоятельно. В целом профиль безопасности препарата был сопоставим с таковым, описанным ранее в исследованиях у пациентов с сиалореей.

Заключение. Таким образом, проведенное пилотное исследование указывает на значимость выявления у пациентов с дисфагией задней сиалореи как важного прогностического фактора развития аспирационных пневмоний. Лечение сиалореи остается трудной задачей, однако инъекции БТА представляют собой доступный, эффективный и безопасный метод коррекции сиалореи. Более того, данная методика может рутинно использоваться у всех пациентов с дисфагией в остром периоде инсульта, что может иметь очевидную фармакоэкономическую выгоду ввиду снижения затрат на лечение аспирационных осложнений в условиях стационара. Необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения вышеописанных выводов и широкого внедрения этой методики для пациентов в остром периоде инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Залялова ЗА. Слюнотечение после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):85-9. doi: 10.17116/jnevro20171171185-89 [Zalyalova ZA. Salivation after stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1):85-9. doi: 10.17116/jnevro20171171185-89 (In Russ.)].
2. Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10(10):CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub3
3. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing disorders following acute stroke: prevalence and diagnostic accuracy. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Sep-Oct;10(5):380-6. doi: 10.1159/000016094
4. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2756-63. doi: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb. Epub 2005 Nov 3.
5. Banda KJ, Chu H, Kang XL, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022 May 13;22(1):420. doi: 10.1186/s12877-022-02960-5
6. Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician*. 2021 Jan 15;103(2):97-106.
7. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia*. 1999 Summer;14(3):139-45. doi: 10.1007/PL00009595
8. Lui SK, Neo SHS, Quah DSC. The Challenges Faced and Lessons Learnt in the Multidisciplinary Management of Medication Refractory Post-Stroke Sialorrhea: A Case Report. *Cureus*. 2020 May 5;12(5):e7978. doi: 10.7759/cureus.7978
9. Хатькова СЕ, Погорельцева ОА. Алгоритмы диагностики и лечения когнитивных нарушений и дисфагии у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):100-7. doi: 10.17116/jnevro2024124042100 [Khat'kova SE, Pogorel'tseva OA. Algorithms for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and dysphagia in stroke patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):100-7. doi: 10.17116/jnevro2024124042100 (In Russ.)].
10. Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Nov 28;12:1756286419888601. doi: 10.1177/1756286419888601
11. James E, Ellis C, Brassington R, et al. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 20;5(5):CD006981. doi: 10.1002/14651858.CD006981.pub3
12. McGeachan AJ, McDermott CJ. Management of oral secretions in neurological disease. *Pract Neurol*. 2017 Apr;17(2):96-103. doi: 10.1136/practneurol-2016-001515. Epub 2017 Feb 10.
13. Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, et al. Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. *Toxins (Basel)*. 2018 Jan 27;10(2):55. doi: 10.3390/toxins10020055
14. Jost WH, BKumer T, Bevo A, et al. Botulinum neurotoxin type A in the interdisciplinary treatment of sialorrhoea in adults and children-update and practice recommendations. *Front Neurol*. 2023 Dec 13;14:1275807. doi: 10.3389/fneur.2023.1275807
15. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhoea. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.00000000000007368. Epub 2019 Mar 27.

16. Shao M, Chen K, Wu X, et al. Botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in severe neurological patients with tracheotomy. *Brain Behav.* 2023 Aug;13(8):e3164. doi: 10.1002/brb3.3164. Epub 2023 Jul 17.
17. Шкала оценки дисфагии. Реабилитационный центр «Рехабрус»; 2024. Доступно по ссылке: <https://rehabrus.ru/Docs/2024/shkala-19012024.pdf> [Dysphagia Assessment Scale. Rehabilitation Center "Rehabrus"; 2024. Available at: <https://rehabrus.ru/Docs/2024/shkala-19012024.pdf> (In Russ.)].
18. Borders JC, Brates D. Use of the Penetration-Aspiration Scale in Dysphagia Research: A Systematic Review. *Dysphagia.* 2020 Aug;35(4):583-97. doi: 10.1007/s00455-019-10064-3. Epub 2019 Sep 19.
19. Warnecke T, Ritter MA, Kroger B, et al. Fiberoptic endoscopic Dysphagia severity scale predicts outcome after acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(3):283-9. doi: 10.1159/000228711. Epub 2009 Jul 16.
20. Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России», Межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов». Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. Москва; 2024. 814_1. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 [Association of Neurosurgeons of Russia, All-Russian Society of Neurologists, National Association for Combating Stroke, All-Russian Public Organization "Union of Rehabilitologists of Russia", Interregional Public Organization "Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators". Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical guidelines. Moscow; 2024. 814_1. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 (In Russ.)].
21. Ершов ВИ, Здвижкова СВ, Гончар-Зайкин АП и др. Эффективность лечения нарушенной функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией в рамках отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(7):35-40. doi: 10.17116/jnevro201911907135 [Ershov VI, Zdvizhkova SV, Gonchar-Zaikin AP, et al. The treatment efficacy of disturbed swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenous dysphagia in the intensive care unit. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(7):35-40. doi: 10.17116/jnevro201911907135 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2025 / 02.04.2025 / 03.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Гусев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-2232-7074>

Балуева Т.В. <https://orcid.org/0009-0004-3327-8348>

Зайцева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7079-8810>

Смирнов Д.А. <https://orcid.org/0009-0005-6399-9813>

Мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом

Забирова А.Х., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю.,
Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Когнитивные нарушения (КН) — распространенное проявление рассеянного склероза (РС), значимо влияющее на качество жизни. Наибольшая выраженность и мультидоменный характер КН отмечаются у пациентов с прогрессирующим РС (ПРС). Учитывая ограничения доступных методов терапии КН при ПРС, актуально изучение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для их коррекции.

Цель исследования — изучение безопасности, переносимости и эффективности мультитаргетной навигационной ТМС при КН у пациентов с ПРС.

Материал и методы. Для коррекции КН разработан протокол мультитаргетной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры и задней теменной коры интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS). В исследование включены 15 пациентов с ПРС и КН: имитация iTBS с последующей активной iTBS проводилась восьми пациентам, только активная iTBS — семи. Безопасность и переносимость оценивались с помощью опросников, эффективность — с помощью нейропсихологического тестирования, опросников субъективной выраженности КН и утомления.

Результаты. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) и отказа от ТМС зарегистрировано не было. Легкие НЯ наблюдались во время 39,8% сессий и в течение 24 ч после 23,3% сессий без статистически значимых различий между группой имитации и группой активной iTBS. После активной стимуляции отмечалось улучшение вербальной рабочей и кратковременной памяти ($p=0,012$ и $p=0,049$ соответственно), скорости обработки информации ($p=0,026$), зрительно-пространственного восприятия ($p=0,023$), субъективных КН ($p=0,016$), утомления ($p=0,041$). Имитация iTBS статистически значимого влияния не оказывала. Статистически значимые различия между эффектами имитации и активной iTBS были обнаружены только для вербальной рабочей памяти ($p=0,043$).

Заключение. В пилотном исследовании подтвержден благоприятный профиль безопасности и переносимости разработанного протокола ТМС при ПРС с КН. Показана потенциальная эффективность в отношении вербальной рабочей и кратковременной памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия, субъективных КН и утомления. Требуется проведение более крупных исследований.

Ключевые слова: прогрессирующий рассеянный склероз; когнитивные нарушения; транскраниальная магнитная стимуляция; стимуляция интермиттирующими тета-вспышками; мультитаргетная стимуляция; дорсолатеральная префронтальная кора; задняя теменная кора.

Контакты: Альфия Ходжаевна Забирова; alfijasabirowa@gmail.com

Для ссылки: Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ, Захарова МН, Гнедовская ЕВ, Супонева НА, Пирадов МА. Мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):36–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-36-43

*Multitarget transcranial magnetic theta-burst stimulation in the correction
of cognitive impairment in patients with progressive multiple sclerosis
Zabirova A.Kh., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu.,
Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.
Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia*

Cognitive impairment (CI) is a common symptom in multiple sclerosis (MS) that significantly impairs quality of life. Severe cognitive impairment with a multidomain phenotype is observed in progressive MS (PMS). Given the limitations of available therapeutic approaches to the treatment of CI in PMS, the investigation of transcranial magnetic stimulation (TMS) for its correction is relevant.

Objective: To investigate the safety, tolerability and efficacy of multitarget navigated TMS in PMS with CI.

Material and methods. A protocol for multitarget intermittent theta-burst stimulation (iTBS) of the left dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex was developed. Fifteen patients with PMS and CI were enrolled in the study: 8 patients received sham stimulation followed by active iTBS, and 7 patients received only active iTBS. Safety and tolerability were assessed by questionnaires, efficacy by neuropsychological testing and questionnaires on subjective CI and fatigue.

Results. No serious adverse events (AEs) or discontinuation of TMS were observed. Mild AEs were recorded during 39.8% of sessions and within 24 hours after 23.3% of sessions, with no statistically significant differences between sham- and active iTBS. Verbal working and short-term memory ($p=0.012$ and $p=0.049$) as well as information processing speed ($p=0.026$), visuospatial perception ($p=0.023$), subjective CI ($p=0.016$) and fatigue ($p=0.041$) improved after the active protocol. Sham-iTBS had no significant effects. Significant differences between the effects of the sham and the active protocol were only observed for verbal working memory ($p=0.043$).

Conclusion. Thus, this pilot study confirmed good safety and tolerability of the TMS protocol in PMS with CI. It was shown that there is a potential efficacy for verbal working and short-term memory, information processing speed, visuospatial perception, subjective CI and fatigue. The efficacy needs to be confirmed in further large studies.

Keywords: progressive multiple sclerosis; cognitive impairment; transcranial magnetic stimulation; intermittent theta burst stimulation; multitarget stimulation; dorsolateral prefrontal cortex; posterior parietal cortex.

Contact: Alfiya Khodjaevna Zabirowa; alfijasabirowa@gmail.com

For reference: Zabirowa AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, Lagoda DYU, Zakharova MN, Gnedovskaya EV, Suponeva NA, Piradov MA. Multitarget transcranial magnetic theta-burst stimulation in the correction of cognitive impairment in patients with progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):36–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-36-43

Когнитивные нарушения (КН) относятся к «скрытым» проявлениям рассеянного склероза (РС), которым часто не уделяется достаточно внимания в клинической практике [1]. Они регистрируются у 25–45% пациентов с ремиттирующим РС (ППС) и у 45–80% – с вторично-прогрессирующим РС (ВППС) [2, 3]. При ВППС КН являются более выраженными и чаще мультидоменными [4]. КН ассоциированы с ухудшением качества жизни [5] и могут быть маркером прогрессирования заболевания [6, 7].

В патогенезе КН при РС участвует нарушение коннективности нейрональных сетей вследствие поражения их хабов и связей [8, 9]. Предполагается, что сначала коннективность компенсаторно усиливается, а затем наступает коллапс связей и нарушение интеграции в сетях, включая фронтопарietальную контрольную сеть (frontoparietal control network, FPCN) [10], но эта гипотеза остается предметом дискуссии [11].

Возможности терапии КН при РС ограничены: недостаточно данных об эффективности фармакотерапии [12, 13], а единственным методом с доказанной эффективностью остается нейропсихологический тренинг [14, 15]. В связи с этим актуален поиск дополнительных подходов к коррекции КН, включая неинвазивную нейромодуляцию.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) исследуется при КН разной этиологии [16–18] и обладает доказанной эффективностью при болезни Альцгеймера (БА) (уровень доказательности C) [19]. Включенный в рекомендации протокол состоит из стимуляции шести областей (по три за сессию): дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и теменной коры билатерально, зон Брока и Вернике – в сочетании с онлайн-выполнением соответствующей когнитивной задачи [19, 20].

Все больше внимания уделяется стимуляции тета-вспышками (theta-burst stimulation, TBS), когда стимулы подаются вспышками из трех стимулов с частотой 50 Гц; частота вспышек – 5 Гц [21]. TBS оказывает нейромодулирую-

щий эффект за короткую по продолжительности сессию [22], что делает ее удобной для клинической практики. Для интермиттирующей TBS (iTBS) моторной коры показан положительный эффект в отношении спастичности при РС (уровень доказательности B) [19].

Данные об эффекте ТМС на когнитивные функции (КФ) пациентов с РС ограничены. Доступны результаты исследования влияния одной сессии фМРТ¹-направленной высокочастотной (ВЧ) ритмической ТМС (pTMS) на рабочую память [23]. Проводится ряд исследований с оценкой эффекта ТМС на КФ при РС [24, 25], но их результаты еще не представлены.

Учитывая эффективность мультифокусной ТМС при БА и высокую частоту мультидоменных нарушений при ППС, нами разработан протокол мультитаргетной iTBS. В качестве мишеней выбраны хабы FPCN – левая ДЛПФК и задняя теменная кора (ЗТК).

Целью исследования стало изучение безопасности и переносимости протокола, а также оценка его эффективности в отношении КН и утомления.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол №1-7/23 от 25.01.2023). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- возраст 18–70 лет;
- диагноз ППС;
- отсутствие признаков обострения и ≥ 1 мес с момента завершения его терапии;
- тяжесть инвалидности по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) < 7 баллов;

¹фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография.

- КН: снижение на 1,5 стандартного отклонения и более от средних нормативных показателей по данным Краткой международной шкалы когнитивной оценки при рассеянном склерозе (Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis, BICAMS) [26] не менее чем через 1 мес после терапии обострения;
- доминирующая правая рука [27].

Критерии не включения:

- отличные от РС заболевания и состояния, приводящие к КН (иные заболевания с нарушением КФ; депрессия; прием препаратов с известным негативным влиянием на КФ; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами);
- заболевания и состояния, способные затруднять выполнение тестов (некорректируемые нарушения зрения/слуха, выраженные дизартрия, тремор или парез в доминирующей руке);
- тяжелая сопутствующая соматическая/неврологическая патология;
- противопоказания к проведению МРТ и/или ТМС;
- эпилепсия, эпилептические приступы в анамнезе или эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии.

Критерии исключения:

- отказ от участия;
- подтверждение диагноза, отличного от РС;
- появление заболеваний и состояний, приводящих к развитию КН или затрудняющих выполнение тестов;
- декомпенсация или развитие острой коморбидной патологии;
- появление противопоказаний к МРТ и/или ТМС;
- необходимость терапии обострения или смены препаратов, изменяющих течение РС.

Сначала проводилась МРТ в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction) на томографе Siemens Magnetom Prisma (Siemens Healthineers AG, Германия) с TR 2300 мс, TE 2,98 мс, толщиной среза 1 мм, 176 срезов. iTBS проводилась с применением системы для ТМС MagPro X100+ MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания), навигационной системы Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированного манипулятора Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics, Франция) восьмеркообразной катушкой с жидкостным охлаждением.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациентам проводилось последовательно пять сессий имитации стимуляции и пять сессий активной iTBS. Сессия включала два блока стимуляции: левой ДЛПФК и ЗТК, которые проводились последовательно. Левая ДЛПФК определялась в пределах верхней или средней лобной извилины (5 см от горячей точки для первой дорсальной межкостной мышцы кисти), а ЗТК — в области нижней теменной доли или ангулярной извилины (по МРТ). Стимулы подавались с частотой 50 Гц вспышками по три стимула с частотой вспышек 5 Гц. Вспышки подавались трейнами по 2 с с интервалом 8 с (20 трейнов, 600 стимулов за блок). Интенсивность — 75% от индивидуального пассивного моторного порога, поскольку для нее показан максимальный эффект у здоровых добровольцев [28].

Для имитации стимуляции использован койл, имитирующий звуки iTBS и локальные ощущения за счет периферической электрической стимуляции, но не индуцирующий магнитное поле.

Сессии iTBS проводились в последовательные будние дни. Пациенты заполняли опросники для оценки нежелательных явлений (НЯ) во время рТМС и в течение суток после стимуляции. Тестирование проводилось непосредственно до начала курса стимуляции, после завершения имитации и после завершения активной iTBS. Использованы следующие тесты:

- *Символьно-цифровой тест (СЦТ; Symbol Digit Modalities Test)* для оценки скорости обработки информации (оценивается количество правильно названных за 90 с символов).
- *Калифорнийский тест вербального обучения, версия 2 (КТВО-II; Californian Verbal Learning Test, version II)* для оценки кратковременной вербальной памяти. Непосредственное воспроизведение — суммарное количество правильно воспроизведенных слов за пять попыток, отсроченное — их количество через 15 мин.
- *Краткий тест визуально-пространственной памяти, пересмотренная версия (КТВПП-II; Brief Visuospatial Memory Test — Revised)* для оценки кратковременной пространственной памяти. Непосредственное воспроизведение оценивается как суммарное количество правильно воспроизведенных фигур за три попытки, отсроченное — через 25 мин, интерференция — количество правильных ответов при предъявлении шести конгруэнтных и неконгруэнтных стимулов.
- *Тест Струпа* для оценки регуляторных функций. Тест состоял из чтения названий цветов, напечатанных черным цветом, называния цвета шестиугольников, называния цвета шрифта; рассчитывался коэффициент интерференции [29].
- *Тест контролируемых вербальных ассоциаций (ТКВА; Controlled Word Association Test)* на вербальную беглость. Литеральная беглость оценивалась как количество слов, начинающихся на согласную букву, называемых за 1 мин (одно тестирование — три разные буквы); категориальная — как количество названий животных за 1 мин (одна попытка).

Также проводился ряд тестов с использованием Psychology Experiment Building Language [30]:

- *Буквенно-цифровой тест (БЦТ; Letter-Digit Test)*, оценивающий скорость обработки информации (оценивалось время реакции).
- *Тест n-back с вербальными и пространственными стимулами (n=1, n=2)* для оценки вербальной и пространственной рабочей памяти; точность оценивалась с помощью показателя d' [31].
- *Тест сравнения паттерна (ТСП; Pattern Comparison)*, оценивающий визуально-пространственное восприятие (оценивалось время реакции).

Пациенты заполняли Опросник воспринимаемого дефицита (ОВД; Perceived Deficit Questionnaire) для субъективной оценки выраженности КН и Модифицированную шкалу влияния утомляемости (МШВУ; Modified Fatigue Impact Scale) [32].

На втором этапе исследования для минимизации эффекта порядка проведения протоколов мы проводили пациентам пять сессий активной iTBS без предварительной имитации iTBS. Оценка эффекта проводилась с помощью аналогичного тестирования до начала стимуляции и по завершении курса.

Для статистического анализа использована программа IBM SPSS Statistics v. 25 (IBM, США). Распределения результатов тестирования отличались от нормального, поэтому использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для сравнения эффекта между группами, критерий Вилкоксона и дисперсионный анализ Фридмана для оценки эффекта протоколов внутри группы, точный критерий Фишера для сравнения частот). Поправка на множественные сравнения проводилась с помощью метода Бонферрони.

Результаты. Характеристика пациентов. Скрининг прошли 26 пациентов, девять соответствовали критериям невключения [симптомы, затрудняющие выполнение когнитивных задач ($n=4$); EDSS $\geq 7,0$ ($n=3$); препараты с влиянием на КФ ($n=2$)]. Всего из исследования исключены два пациента: один пациент был исключен из-за необходимости проведения пульс-терапии глюкокортикоидами, второй — из-за развития ОРВИ. Проанализированы данные 15 пациентов (из них 13 — с ВПРС; семь мужчин и восемь женщин; средний возраст — 53,0 [40,0; 65,0] года; среднее значение EDSS — 6 [4,5; 6] баллов; здесь и далее данные приведены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]). Восемью пациентам проводилась имитация iTBS с последующей активной iTBS, семи — только активный протокол.

Безопасность протокола. Серьезных НЯ и случаев отказа от ТМС из-за плохой переносимости зарегистрировано не было. Легкие НЯ наблюдались во время 39,8% сессий (45,5% сессий имитации и 37,1% сессий активной стимуляции), в течение 24 ч — в 23,3% сессий (32,4% сессий имитации и 17,9% сессий активной стимуляции). Статистически значимых различий между имитацией и активной стимуляцией по частоте НЯ обнаружено не было (точный критерий Фишера; $p=0,52$). Чаще всего регистрировалась сонливость (36,4 и 22,9% сессий имитации и активной стимуляции соответственно; $p=0,16$). Легкая боль отмечалась только во время имитации iTBS (9,1% сессий), неприятные небольшие ощущения (постукивание, по-

дергивание мышц лица или жжение) — только во время активной iTBS (21,4% сессий). В течение суток после ТМС наиболее частым НЯ была легкая или умеренная головная боль (17,6% сессий имитации и 8,9% сессий активной iTBS; $p=0,32$).

Влияние протоколов стимуляции на КФ. На первом этапе проводилось сравнение показателей в трех временных точках (Т1 — до имитации, Т2 — после завершения имитации и Т3 — после курса активной iTBS) с помощью дисперсионного анализа Фридмана (табл. 1). Статистически значимые различия получены для тестов ТКВА (категориальная беглость; $p=0,028$), вербального теста n-back с $n=1$ ($p=0,041$), ТСП ($p=0,002$), опросника ОВД ($p=0,040$).

Таблица 1. Оценка эффекта имитации iTBS и активного протокола
Table 1. Evaluation of the effect of iTBS sham and active protocol

Название теста	T1	T2	T3	p
СЦТ	40,50 [37,00; 54,50]	46,50 [37,75; 54,25]	45,00 [37,25; 48,25]	0,381
КТВО-II:				
непосредственное воспроизведение	47,50 [40,00; 56,50]	48,5 [44,25; 61,25]	52,50 [45,50; 61,50]	0,079
отсроченное воспроизведение	10,00 [8,25; 12,75]	11,00 [9,00; 13,50]	11,50 [8,25; 14,50]	0,891
КТВПП-П:				
непосредственное воспроизведение	19,50 [15,00; 23,00]	20,00 [14,50; 26,75]	22,50 [18,75; 24,75]	0,417
отсроченное воспроизведение	9,00 [5,50; 10,75]	9,00 [5,00; 10,75]	8,00 [6,25; 9,50]	0,786
интерференция	12,00 [10,25; 12,00]	12,00 [10,25; 12,00]	12,00 [11,00; 12,00]	0,861
Тест Струпа	4,53 [-2,28; 16,55]	7,65 [3,63; 12,83]	6,35 [2,53; 12,26]	0,882
ТКВА:				
литеральная беглость	41,50 [32,00; 45,75]	43,00 [38,25; 57,75]	50,00 [36,50; 55,00]	0,053
категориальная беглость	16,00 [14,00; 24,00]	19,00 [13,00; 25,00]	23,00 [17,00; 28,00]	0,028
БЦТ	3136,00 [2495,00; 3620,00]	3209,00 [2492,00; 3563,00]	3116,00 [2278,00; 3579,00]	0,368
Тест n-back:				
вербальный (n=1)	2,49 [2,47; 3,22]	2,80 [2,22; 3,22]	3,22 [2,80; 3,22]	0,041
пространственный (n=1)	3,22 [2,80; 3,22]	3,22 [2,88; 3,22]	3,22 [3,22; 3,22]	0,174
вербальный (n=2)	2,29 [1,96; 2,50]	2,29 [1,46; 3,25]	2,29 [1,86; 3,25]	0,595
пространственный (n=2)	2,53 [1,53; 2,92]	1,86 [1,44; 2,90]	2,29 [1,53; 3,22]	0,607
ТСП	2203,29 [1731,58; 2682,29]	1719,70 [1584,58; 2027,83]	1590,35 [1475,77; 1774,21]	0,002
ОВД	29,00 [21,00; 37,00]	21,00 [13,50; 28,75]	18,50 [11,75; 35,25]	0,040
МШВУ	88,50 [76,75; 107,00]	82,00 [56,50; 97,00]	86,00 [57,50; 93,00]	0,368

Примечание. В табл. 1–3 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p<0,05$).

В post-hoc анализе статистически значимые различия обнаружены для теста ТКВА (категориальная беглость) между точками Т2 и Т3 и для теста ТСП между точками Т2 и Т3, Т1 и Т3 (табл. 2).

При сравнении эффекта имитационной и активной iTBS (разность показателей тестирования во временных точках Т2–Т1 и Т3–Т2) статистически значимые различия обнаружены только для теста n-back с вербальными стимулами и $n=1$ ($p=0,043$); эффект был выше у iTBS.

Поскольку при анализе данных нельзя исключить эффект порядка протоколов, мы сравнили эффект имитационной iTBS с эффектом активного протокола в группе пациентов, которым проводилось только пять сессий активной iTBS без предварительного курса имитации стимуляции, с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимых различий обнаружено не было.

Для уточнения влияния порядка протоколов проанализированы различия эффекта активной iTBS между группами, где она проводилась после имитации iTBS или в качестве единственного протокола. Статистически значимые различия получены для КТВПП-П (непосредственное воспроизведение, критерий Манна–Уитни; $p=0,040$) и вербального теста n-back с $n=2$ ($p=0,038$).

Учитывая отсутствие влияния порядка протоколов на эффект iTBS для большинства тестов, проанализирован эффект активной iTBS в объединенной группе пациентов (табл. 3). Статистически значимое улучшение показано для непосредственного воспроизведения в тесте КТВО-II (критерий Вилкоксона; $p=0,049$), БЦТ ($p=0,026$), вербального теста n-back с $n=1$ ($p=0,012$), ТСП ($p=0,023$), а также опросников ОВД и МШВУ ($p=0,016$ и $p=0,041$ соответственно).

Обсуждение. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость протокола мультитаргетной iTBS у пациентов с ПРС и КН. Статистически значимое положительное влияние показано в отношении вербальной кратковременной и рабочей памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия. После имитации iTBS статистически значимых изменений обнаружено не было. Активная iTBS также статистически значимо уменьшала субъективную выраженность КН и утомления. При анализе статистически зна-

чимые различия между активным протоколом и имитацией iTBS были обнаружены только для теста на вербальную рабочую память.

Данные исследований относительно эффекта ТМС на КФ у пациентов с РС ограничены оценкой эффекта одной сессии фМРТ-направленной ВЧ рТМС правой ДЛПФК, при которой показан статистически значимый эффект на пространственный тест n-back ($n=2$, $n=3$), а также активацию и функциональную коннективность по

Таблица 2.

Результаты post-hoc анализа попарных сравнений

Table 2.

Results of the post-HOC analysis of the pairwise comparisons

Название теста	P_{T1-T2}^*	P_{T2-T3}^*	P_{T1-T3}^*
ТКВА, категориальная беглость	1,000	0,033	0,184
Тест n-back вербальный ($n=1$)	1,000	0,098	0,425
ТСП	0,952	0,001	0,037
ОВД	1,000	0,081	0,119

Примечание. * — приведены значения с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Таблица 3.

Эффективность активного протокола

Table 3.

Efficacy of the active protocol

Название теста	До	После	p
СЦТ	40,00 [33,00; 47,00]	41,00 [34,00; 46,00]	0,572
КТВО-II:			
непосредственное воспроизведение	45,00 [39,00; 51,00]	48,00 [40,00; 56,00]	0,049
отсроченное воспроизведение	11,00 [8,50; 12,00]	48,00 [40,00; 56,00]	0,181
КТВПП-П:			
непосредственное воспроизведение*	—	—	—
отсроченное воспроизведение	9,50 [7,75; 11,00]	8,00 [6,75; 10,00]	0,363
интерференция	12,00 [11,00; 12,00]	12,00 [10,75; 12,00]	0,317
Тест Струпа	4,00 [-4,26; 12,30]	2,90 [1,04; 8,10]	0,443
ТКВА:			
литеральная беглость	38,50 [27,50; 45,00]	41,50 [30,25; 51,25]	0,248
категориальная беглость	18,00 [13,50; 23,00]	22,50 [17,25; 26,00]	0,182
БЦТ	3209,00 [2744,00; 3563,00]	3098,00 [2541,00; 3321,00]	0,026
Тест n-back:			
вербальный ($n=1$)	2,65 [1,93; 3,22]	3,22 [2,80; 3,22]	0,012
пространственный ($n=1$)	1,86 [1,27; 2,68]	3,22 [3,13; 3,22]	0,248
вербальный ($n=2$)	—	—	—
пространственный ($n=2$)	1,86 [1,27; 2,68]	2,13 [1,44; 2,85]	0,346
ТСП	1899,38 [1705,80; 2396,08]	1766,13 [1542,95; 2318,28]	0,023
ОВД	20,00 [9,00; 27,00]	15,50 [6,00; 21,00]	0,016
МШВУ	73,00 [44,50; 89,00]	71,00 [44,00; 89,00]	0,041

Примечание. * — оценка эффекта не проводилась из-за возможного влияния порядка протоколов.

данным фМРТ с парадигмой [23], однако прямое его сравнение с полученными нами результатами невозможно из-за отличий дизайна. Проводятся исследования с оценкой эффективности курса iTBS левой ДЛПФК с выбором мишени с максимальной коннективностью с хвостатым ядром [25] и эффектов ВЧ рТМС дополнительной моторной области [24], однако их результаты на текущий момент не опубликованы.

Учитывая возможную роль дезадаптивных изменений нейронных сетей в патогенезе КН, нами выбран протокол с последовательной стимуляцией левой ДЛПФК и ЗТК. Мультифокусная ТМС показала эффективность при БА (протокол TMS-COG) [20], однако нет доступных данных об эффекте подобных протоколов при КН иной этиологии или у здоровых добровольцев.

Статистически значимый эффект iTBS в отношении показателей вербальной кратковременной и рабочей памяти согласуется с данными литературы об эффектах стимуляции одной области. В частности, улучшение рабочей памяти после ТМС левой ДЛПФК показано у здоровых добровольцев [33, 34], а также у пациентов с умеренными КН нейродегенеративного [35] и сосудистого генеза [17]. Положительный эффект в отношении вербальной кратковременной памяти наблюдался при БА после ВЧ рТМС левой теменной коры [36].

Мы обнаружили статистически значимые изменения в показателях МШВУ. Ранее в отношении утомления показан положительный эффект глубокой ТМС [37], iTBS [38] и ВЧ рТМС моторной коры [39]. Опубликован протокол исследования по изучению влияния iTBS левой ДЛПФК на утомление у пациентов с РС [40].

Нам не удалось показать статистически значимых различий когнитивного эффекта между активной iTBS и имитацией стимуляции для большинства тестов, кроме

вербального теста n-back (n=1), что может быть обусловлено недостаточной статистической мощностью. Следует отметить, что для имитации iTBS не обнаружено статистически значимых эффектов ни по одному из оцениваемых тестов, что делает маловероятным значимый эффект научения и косвенно подтверждает эффективность активного протокола.

Данное пилотное исследование имеет ряд *ограничений*. Помимо небольшого размера выборки, ими являются отсутствие рандомизации и «ослепления» исследователя, а также отсутствие опроса пациентов относительно их предположений о протоколе (активная iTBS или ее имитация). Ограничением может быть и небольшое число сессий, хотя данные о влиянии числа сессий на эффект неоднозначны. В нашем исследовании также не оценивалась длительность эффекта, что необходимо учитывать в дальнейшем.

Полученные данные могут послужить основой для дальнейшего изучения протоколов iTBS при КН у пациентов с РС. Помимо оценки эффекта разработанного протокола в более крупных исследованиях, возможна его оценка при разных типах течения РС, а также сравнение со стандартными протоколами. Целесообразно исследование эффектов большего количества сессий и «поддерживающих» сессий после завершения основного курса.

Заключение. Таким образом, в исследовании показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности разработанного протокола мультитаргетной навигационной iTBS у пациентов с ПРС и КН. Обнаружен положительный эффект протокола в отношении вербальной кратковременной и рабочей памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия, а также субъективной выраженности КН и утомления. Для окончательных выводов необходимо проведение более крупных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lakin L, Davis BE, Binns CC, et al. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms – A Narrative Review. *Neurol Ther.* 2021 Jun;10(1):75–98. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2. Epub 2021 Apr 20.
2. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1258–67. doi: 10.1177/1352458516674367. Epub 2016 Oct 13.
3. Renner A, Baetge SJ, Filser M, et al. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J Neuropsychol.* 2020 Sep;14(3):347–69. doi: 10.1111/jnp.12202. Epub 2020 Feb 13.
4. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Apr;78(4):414–25. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.4920
5. Hojsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* 2018 Jan;8(2):e00875. doi: 10.1002/brb3.875
6. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(5):659–67. doi: 10.1177/1352458515599075. Epub 2015 Sep 11.
7. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler.* 2017 May;23(6):848–54. doi: 10.1177/1352458516665496. Epub 2016 Aug 15.
8. Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины.* 2023;51(2):110–25. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-009 [Zabirova AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Cognitive impairment and their treatment in patients with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2023;51(2):110–25. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-009 (In Russ.)].
9. Zhang J, Cortese R, De Stefano N, Giorgio A. Structural and Functional Connectivity Substrates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2021 Jul;12:671894. doi: 10.3389/fneur.2021.671894
10. Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. *Neuroimage Clin.* 2022 Jun;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076. Epub 2022 Jun 6.
11. Jandric D, Doshi A, Scott R, et al. A Systematic Review of Resting-State Functional MRI Connectivity Changes and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Brain Connect.* 2022 Mar;12(2):112–33. doi: 10.1089/brain.2021.0104

12. Miller E, Morel A, Redlicka J, et al. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(4):475-83. doi: 10.2174/1570159X15666171109132650
13. Motavalli A, Majdi A, Hosseini L, et al. Pharmacotherapy in multiple sclerosis-induced cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102478. doi: 10.1016/j.msard.2020.102478. Epub 2020 Aug 30.
14. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4908-14. doi: 10.1007/s00415-021-10618-2. Epub 2021 May 24.
15. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4
16. Пирадов МА, Бакулин ИС, Забиров АХ и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике. Пирадов МА, редактор. Москва: Горячая линия – Телеком; 2024. 584 с. [Piradov MA, Bakulin IS, Zabirowa AKh, et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2024. 584 p. (In Russ.)].
17. Лагода ДЮ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):24-33. doi: 10.17816/ACEN.1087
- [Lagoda DY, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Functional MRI-guided Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2024;18(2):24-33. doi: 10.17816/ACEN.1087 (In Russ.)].
18. Lanza G, Fisicaro F, Dubbioso R, et al. A comprehensive review of transcranial magnetic stimulation in secondary dementia. *Front Aging Neurosci*. 2022 Sep;14:995000. doi: 10.3389/fnagi.2022.995000.
19. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1.
20. Sabbagh M, Sadowsky C, Tousi B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020 Apr;16(4):641-50. doi: 10.1016/j.jalz.2019.08.197. Epub 2020 Jan 16.
21. Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res*. 2020 Aug;238(7-8):1707-14. doi: 10.1007/s00221-020-05880-1. Epub 2020 Jul 15.
22. Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. *Brain Stimul*. 2015 Jul-Aug;8(4):685-92. doi: 10.1016/j.brs.2015.03.004. Epub 2015 Mar 26.
23. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May;88(5):386-94. doi: 10.1136/jnnp-2016-314224. Epub 2016 Dec 14.
24. Agüera E, Caballero-Villarraso J, Feijoo M, et al. Clinical and Neurochemical Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis: A Study Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Front Neurol*. 2020 Aug;11:750. doi: 10.3389/fneur.2020.00750
25. Blanchard C, De Dios Perez B, Tindall T, et al. Trial protocol: Feasibility of neuromodulation with connectivity-guided intermittent theta-burst stimulation for improving cognition in multiple sclerosis. *Open Med (Wars)*. 2023 Sep;18(1):20230814. doi: 10.1515/med-2023-0814
26. Evdoshenko E, Laskova K, Shumilina M, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J Int Neuropsychol Soc*. 2022 May;28(5):503-10. doi: 10.1017/S1355617721000722. Epub 2021 Jun 16.
27. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
28. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, et al. Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp*. 2018 Feb;39(2):783-802. doi: 10.1002/hbm.23882. Epub 2017 Nov 9.
29. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Apr;8:557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557
30. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan;222:250-9. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024. Epub 2013 Nov 20.
31. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, et al. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Oct;32(8):871-80. doi: 10.1080/13803391003596421
32. Gavrilov YV, Shkilnyuk GG, Valko PO, et al. Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2018 Nov;138(5):408-16. doi: 10.1111/ane.12993
33. Супонева НА, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. Частотно-зависимый эффект транскраниальной стимуляции тета-вспышками префронтальной коры на когнитивные функции. *Вестник РГМУ*. 2023;(6):60-8. doi: 10.24075/vrgmu.2023.045 [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Prefrontal cortex transcranial theta-burst stimulation frequency-dependent effects on cognitive functions. *Vestnik RGMU*. 2023;(6):60-8. doi: 10.24075/vrgmu.2023.045 (In Russ.)].
34. Patel R, Silla F, Pierce S, et al. Cognitive functioning before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A quantitative meta-analysis in healthy adults. *Neuropsychologia*. 2020 Apr;141:107395. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107395. Epub 2020 Mar 4.
35. Senczyszyn A, Szczesniak D, Wieczorek T, et al. Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front Psychiatry*. 2023 Nov;14:1196478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1196478
36. Jia Y, Xu L, Yang K, et al. Precision Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Parietal Cortex Improves Memory in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jun;13:693611. doi: 10.3389/fnagi.2021.693611
37. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Dec;5(1):e423. doi: 10.1212/NXI.0000000000000423
38. Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1281-7. doi: 10.1007/s00415-011-5924-1. Epub 2011 Feb 1.
39. Korzhova J, Bakulin I, Sinitsyn D, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019 Apr;26(4):680-e44. doi: 10.1111/ene.13877. Epub 2019 Jan 15.
40. Matias-Guiu JA, Gonzalez-Rosa J, Hernandez MA, et al. Amantadine and/or transcranial magnetic stimulation for fatigue associated with multiple sclerosis (FETEM): study protocol for a phase 3 randomised, double-blind, cross-over, controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2024 Jan;14(1):e078661. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078661

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.02.2025 / 02.04.2025 / 03.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Новые технологии нейрореабилитации» (регистрационный номер 123120100062-0). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted as part of the research project “New technologies of neurorehabilitation” (registration number 123120100062-0). The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Забирова А.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Лагода Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Гнедовская Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

12-летний опыт применения инъекций инкоботулотоксина А в неврологической практике



Киреева Н.В.^{1,2}, Букреева Е.Г.¹, Киреев Д.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

²ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Саратов

¹Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²Россия, 410002, Саратов, ул. Соборная, зд. 22, стр. 2

Ботулинотерапия в настоящее время показала себя как один из доказанных эффективных и современных методов лечения пациентов с неврологическими заболеваниями. Инкоботулотоксин А — очищенный от вспомогательных белков ботулинический токсин типа А, широко применяющийся в детской и взрослой практике препарат с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Данных реальной клинической практики длительного применения инкоботулотоксина А при неврологических заболеваниях в нашей стране пока мало, что послужило основанием для проведения данного ретроспективного исследования.

Цель исследования — проведение ретроспективного анализа данных 12-летней практики применения инкоботулотоксина А на клинических базах кафедры неврологии Саратовского государственного медицинского университета.

Материал и методы. Наблюдались 312 пациентов неврологического профиля, лечившихся с применением инкоботулотоксина А, за период с 2013 по 2024 г. Анализировались нозологические формы, число пациентов и процедур ботулинотерапии, средняя доза, нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Ботулинотерапия наиболее часто использовалась при постинсультной спастичности ($n=81$), цервикальной дистонии (ЦД; $n=62$) и блефароспазме ($n=57$). Наибольшее число процедур (263) проведено по поводу ЦД. Средняя доза инкоботулотоксина А составила 200 ЕД. В 68 случаях (6,4%) отмечены НЯ, которые не оказывали отрицательного влияния на эффективность лечения. Не было выявлено ни одного серьезного НЯ, равно как и признаков вторичной неэффективности лечения. Применение инкоботулотоксина А в сочетании с электронейромиографическим и ультразвуковым контролем позволяло обеспечить большую точность выполнения инъекций, а также безопасность проведения процедуры.

Заключение. Проведенный ретроспективный анализ показал, что инкоботулотоксин А наиболее часто использовался при постинсультной спастичности, ЦД и блефароспазме. Отмечены низкая частота и обратимый характер НЯ, а также отсутствие вторичной резистентности к терапии при применении препарата.

Ключевые слова: ботулинотерапия; инкоботулотоксин А; ретроспективный анализ; безопасность; вторичная неэффективность.

Контакты: Наталья Владимировна Киреева; kireeva-nv@rambler.ru

Для ссылки: Киреева НВ, Букреева ЕГ, Киреев ДС. 12-летний опыт применения инъекций инкоботулотоксина А в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):44–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-44-48

12-year experience of incobotulinumtoxinA use in neurological practice

Kireeva N.V.^{1,2}, Bukreeva E.G.¹, Kireev D.S.¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ²Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov

¹112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia; ²22, Sobornaya St., Build. 2, Saratov 410002, Russia

Botulinumtoxin type A (BoNT-A) has been shown to be an effective proven modern method of treating various neurological conditions. IncobotulinumtoxinA is a purified BoNT-A, free from complexing proteins, a widely used in pediatric and adult practice with proven efficacy and a favorable safety profile. There is little real-world data of long-term use of incobotulinumtoxinA with documented outcomes in our country, which predisposed the current retrospective study.

Objective: to analyze the 12-year routine use of incobotulinumtoxinA in clinical hospitals of the Department of Neurology of the Saratov State Medical University.

Material and methods. Retrospective data of 312 patients with neurological conditions, treated with incobotulinumtoxinA during the period from 2013 to 2024 was analyzed. We analyzed nosological entities, the number of patients and injection cycles, average dosage, number, and types of adverse events (AEs) and reported cases of secondary nonresponse.

Results. BoNT-A therapy was most used for post-stroke spasticity ($n=81$), cervical dystonia (CD; $n=62$), and blepharospasm ($n=57$). The largest number of injections cycles was 263 in patients with CD. The average dose of incobotulinumtoxinA was 200 U. AEs were observed in 68 cases (6.4%) and did not affect treatment outcomes. There were neither serious AEs nor cases of secondary nonresponse reported. BoNT-A injections with electroneuromyography and ultrasound guidance made injections technique more accurate and safer.

Conclusion. Retrospective analysis has shown that incobotulinumtoxinA was most used for post-stroke spasticity, CD and blepharospasm. The low frequency of AEs and no signs of secondary treatment failure were noted.

Keywords: botulinum toxin; incobotulinumtoxinA; retrospective analysis; safety; secondary nonresponse.

Contact: Natalia Vladimirovna Kireeva; kireeva-nv@rambler.ru

For reference: Kireeva NV, Bukreeva EG, Kireev DS. 12-year experience of incobotulinumtoxinA use in neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):44–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-44-48

Ботулинотерапия в настоящее время заняла заслуженное место в арсенале современных методов лечения пациентов неврологического профиля [1–9]. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина А подтверждена множеством исследований, соответствующих принципам доказательной медицины [6, 8]. Этот метод лечения нашел отражение в зарубежных и российских исследованиях как эффективный подход к коррекции двигательных нарушений различной этиологии и патогенеза [1–9]. Включение с 2008 г. ботулинического токсина А в «Перечень дополнительного лекарственного обеспечения» значительно повысило доступность ботулинотерапии для пациентов, нуждающихся в регулярной коррекции двигательных нарушений [2]. Несмотря на высокую эффективность коррекции патологического мышечно-тонического паттерна, существуют ограничения, препятствующие расширению использования инъекций ботулинического токсина. Одним из таких факторов, наряду с относительно высокой стоимостью препаратов и ограниченностью их льготного обеспечения, служит риск возникновения нежелательных явлений (НЯ) [10]. В обзоре литературы по данному вопросу проведен подробный качественный и количественный анализ, отражающий широкий диапазон частоты и клинической значимости последних [10]. В соответствии с этими критериями фокус внимания исследователей был сосредоточен на возникновении вторичной иммунологической резистентности, ятрогенной декомпенсации опорно-двигательной функции и вегетативной регуляции. Отдельное внимание исследователи обращают на дисфагию и слабость мышц шеи, частота которых составляла от 2 до 39% и от 2 до 58% соответственно [11]. Широкие диапазоны значений этих показателей были обусловлены включением в исследование четырех различных фармакологических препаратов ботулинического токсина А, каждый из которых применялся в средней и максимальной дозе. Соблюдение протоколов выполнения процедур ботулинотерапии и дополнительных методов контроля положения иглы позволяет избежать серьезных осложнений [10, 12]. Уменьшение риска и частоты НЯ было достигнуто путем совершенствования препаратов ботулинического токсина А. Снизить риск развития иммунологической резистентности, использовать персонализированный подход к коррекции сложных мышечно-тонических паттернов на основе применения гибких интервалов введения, упростить условия хранения и транспортировки позволило внедрение в клиническую практику инкоботулотоксина А [13–18]. В основе указанных позитивных эффектов этого препарата ботулинического токсина лежат уникальные свойства молекулы, свободной от вспомогательных белков, что снижает иммуно-

генный потенциал препарата и способствует сохранению долгосрочной эффективности терапии [13–18]. Повышению доступности ботулинотерапии способствует увеличение числа специалистов, владеющих этим методом лечения, а также числа медицинских учреждений, на базе которых он реализуется. Актуальность анализа клинико-статистических данных по опыту применения ботулинотерапии обусловлена важностью этой информации для организационно-методической работы профильных неврологических отделений и центров [2]. Такие данные отражают региональные особенности клинической практики, зависящей от распространенности тематической патологии, информированности пациентов, эффективности льготного лекарственного обеспечения, степени внедрения ботулинотерапии в работу стационарных и амбулаторных лечебных учреждений.

Цель исследования – проведение анализа 12-летней практики применения ботулинотерапии на клинических базах кафедры неврологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ).

Материал и методы. Проведен анализ применения ботулинотерапии у 312 пациентов неврологического профиля, лечившихся на клинических базах кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова СГМУ за период с 2013 по 2024 г. Источниками информации послужили истории болезни (n=571) и амбулаторные карты (n=497), общее количество которых соответствовало числу проведенных процедур ботулинотерапии. Количество источников первичной медицинской документации, отражающих лечение каждого из пациентов, варьировало в диапазоне от 1 до 22.

Основным критерием включения в анализ служило использование инкоботулотоксина А в качестве фармакологического обеспечения процедур ботулинотерапии. Из анализа были исключены пациенты, в медицинской документации которых отсутствовали сведения о результатах обязательного повторного осмотра через 2 нед после инъекции инкоботулотоксина А, а также было подтверждение последующего применения других препаратов ботулинического токсина А. Применение этих препаратов в период, предшествующий началу лечения пациентов, включенных в наше исследование, не рассматривалось в качестве критерия исключения из анализа. Оказывали консультативную помощь пациентам и выполняли инъекции ботулинического токсина сотрудники кафедры и Саратовского областного клинического госпиталя для ветеранов войн, прошедшие обучение на соответствующих курсах тематического усовершенствования и мастер-классах ведущих российских ботулинотерапевтов. Во всех случаях применяли электронейромиографический и ультра-

звуковой контроль. Для этого использовали миографический инъектор-стимулятор-тренажер «МИСТ» («Нейротех», Россия) и беспроводной мобильный ультразвуковой сканер UProbe-5C (Китай). Персональные данные пациентов не использовались в рамках настоящего исследования. Для достижения указанной цели нами был использован клинико-статистический метод исследования. К анализируемым показателям относились: нозологические формы патологии, число пациентов и процедур ботулинотерапии, длительность интервалов между процедурами, средняя доза инкоботулоксина А, качественные и количественные характеристики возникновения НЯ. Качественные и средние показатели рассчитывали с учетом хронологии ежегодно и в целом за 12-летний период.

Результаты. Ежегодные и итоговые показатели за 12-летний период, характеризующие опыт применения ботулинотерапии в рамках оказания стационарной и амбулаторной помощи на базе многопрофильных медицинских учреждений, представлены в табл. 1.

Среднее ежегодное число пациентов и процедур ботулинотерапии составило соответственно 26 и 89. В течение последних двух лет из анализируемого периода ботулинотерапия была выполнена 96 пациентам (30,8%), получившим 295 процедур (27,6%). С учетом средней дозы, использованной в пересчете на одну процедуру, для лекарственного

обеспечения пациентов за эти два года потребовалось 59 000 ЕД инкоботулоксина А (500 флаконов по 100 ЕД и 180 флаконов по 50 ЕД). Следует отметить, что у одного пациента, в течение 12 лет регулярно получавшего лечение по поводу постинсультного спастического тетрапареза, средняя доза препарата составила 750 ЕД.

Показатели, характеризующие особенности применения ботулинотерапии за 12-летний период в соответствии с нозологией двигательных нарушений, представлены в табл. 2.

Среди нозологических причин двигательных нарушений наиболее значимое фармакологическое обеспечение ботулинотерапии (26,8% от общего количества ЕД использованного инкоботулоксина А) потребовалось пациентам с постинсультной спастичностью. Этот показатель был незначительно меньшим (24,6%) у пациентов с цервикальной дистонией (ЦД). На условном третьем месте оказались пациенты с блефароспазмом, которые получили 10,8% инкоботулоксина А.

Наиболее короткий средний интервал между процедурами (3,5 мес) совпадал у пациентов с ЦД и блефароспазмом. В то же время этот показатель имел значимую индивидуальную вариабельность. У трех пациентов с ЦД были отмечены периоды продолжительной ремиссии длительно-стью около 1 года. В одном случае стойкая ремиссия клини-

Таблица 1. *Клинико-статистические данные применения ботулинотерапии на клинических базах кафедры неврологии СГМУ за период с 2013 по 2024 г.*

Table 1. *Clinical and statistical data on the use of BoT in the clinical centers of the Department of Neurology of Saratov State Medical University during the period from 2013 to 2024*

Год	Число пациентов	Число процедур	Средняя доза инкоботулоксина А, ЕД
2013	17	62	150
2014	21	76	150
2015	20	73	200
2016	24	81	200
2017	23	78	200
2018	26	94	200
2019	28	109	200
2020	13	46	200
2021	20	73	200
2022	24	81	200
2023	50	157	200
2024	46	138	200
Всего...	312	1068	200

Таблица 2. *Клинико-статистические данные применения ботулинотерапии при различных нозологических формах на клинических базах кафедры неврологии СГМУ с 2013 по 2024 г.*

Table 2. *Clinical and statistical data on the use of BoT in various nosological entities in the clinical centers of the Department of Neurology of Saratov State Medical University during the period from 2013 to 2024*

Нозологические формы	Число пациентов	Число процедур	Средняя доза инкоботулоксина А, ЕД
Цервикальная дистония	62	263	200
Блефароспазм	57	230	100
Постинсультный спастический гемипарез	81	229	250
Мигрень и головная боль напряжения	35	98	150
Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма	23	45	150
Прочие	54	223	150
Всего...	312	1068	200

Примечание. К прочим нозологическим формам отнесены: поражение лицевого нерва, гемифациальный спазм, синдром Мейжа, ларингеальная дистония, миелопатия со спастическим парапарезом, мышечно-тонические болевые синдромы, гипергидроз, бруксизм, постгерпетические невралгии.

ческих проявлений ЦД была подтверждена результатами трехлетнего катамнеза. В четырех случаях у пациентов с блефароспазмом была отмечена ремиссия длительностью 6 мес. Кроме этого, в 13 случаях у пациентов с ЦД интервал между процедурами ботулинотерапии составил 3–4 нед. Необходимость этого была обусловлена сложным характером мышечно-тонического паттерна, проявившегося возникновением первично не актуального клинически значимого гипертонуса мышц.

В группе прочих нозологических форм 16 пациентам ботулинотерапия была выполнена вне клинических показаний (в рамках off-label). У большинства из них (n=12) имелись выраженные мышечно-тонические болевые синдромы. В пяти случаях гипертонус мышц плечевого пояса и плеча возник после выполнения мастэктомии. Болезненная миогенная контрактура на фоне коксо-вертебрального (hip-spine) синдрома явилась показанием для применения ботулинотерапии у семи пациентов.

Общее число НЯ, возникших после проведения ботулинотерапии, у пациентов, включенных в наше исследование, составило 68 (6,4%). К ним относились катаральные явления и парестезии в местах инъекции, длительность которых не превышала 5–8 дней. Не отмечено ни одного серьезного НЯ, ни одному из пациентов не потребовалась госпитализация. Не наблюдалось негативного влияния НЯ на эффективность лечения, ни в одном случае не было отмечено признаков развития вторичной неэффективности лечения.

Обсуждение. Актуальность проведения исследований, направленных на анализ применения ботулинотерапии в клинической практике, обусловлена необходимостью использования этих данных в том числе для разработки региональных планов и целевых программ специализированной медицинской помощи и лекарственного обеспечения [2]. Высокая эффективность данного метода лечения, направленного на коррекцию двигательных нарушений, подтверждена результатами многочисленных исследований [1–9].

Результаты проведенного наблюдательного исследования показали тенденцию к ежегодному увеличению числа процедур ботулинотерапии и пациентов, в комплексном лечении которых она применялась. Такая динамика была связана с организационно-методическими аспектами планирования стационарной специализированной помощи, а также с повышением информированности пациентов и врачей амбулаторного звена. Исключение составили 2020 и 2021 гг., когда снижение обсуждаемых показателей было связано с пандемией новой коронавирусной инфекции. Негативное влияние коронавирусной пандемии на доступность ботулинотерапии было отражено в публикациях других авторов [17, 18]. Наиболее часто ботулинотерапия проводилась по следующим показаниям: постинсультная спа-

стичность, ЦД и блефароспазм. Аналогичные относительные показатели опыта применения ботулинотерапии были отражены в других исследованиях [2, 5, 6]. При этом наибольшее среднее число процедур ботулинотерапии (4,2 на одного пациента) было выполнено при ЦД. Аналогичная частота применения ботулинотерапии для коррекции двигательных нарушений, вызванных ЦД, приведена другими исследователями [1, 3, 5, 10, 12]. Наряду с относительно коротким периодом клинической ремиссии, объективной причиной высокой частоты выполнения инъекций ботулинотоксина является сложность и изменчивость мышечно-тонического паттерна при данной форме фокальной дистонии. Эффективным подходом к решению отмеченной проблемы является использованный в рамках нашего исследования метод более коротких («гибких») интервалов, возможность и эффективность которого были обоснованы ранее [13, 14]. Следует отметить, что указанный вариант проведения ботулинотерапии стал возможен после внедрения в клиническую практику усовершенствованной фармакологической формы – инкоботулотоксина А. Свойства последнего позволили повысить профиль иммунологической безопасности и упростить условия хранения и транспортировки [13–16].

Частота возникновения НЯ при проведении ботулинотерапии составила 6,4% что соответствует высокой степени безопасности. Тем не менее, по данным литературы, НЯ после инъекций инкоботулотоксина А возникают в 7–18% случаев [11]. Значительное увеличение частоты НЯ (до 39–56%) было отмечено при использовании максимальных доз других препаратов ботулинического токсина [11]. Наиболее клинически значимым (по частоте и выраженности клинических проявлений) НЯ является дисфагия, возникающая после инъекций ботулинического токсина в мышцы шеи [10, 11]. Отсутствие этого осложнения и низкая частота других НЯ в проанализированной нами клинической практике могут быть обусловлены рядом факторов. По нашему мнению, профилактике НЯ ботулинотерапии способствуют: использование электронейромиографического и ультразвукового контроля; избегание максимальных рекомендуемых доз ботулинического токсина при его введении в кивательную и лестничные мышцы; применение инкоботулотоксина А, преимущества которого подтверждены данными литературы [13–17].

Заключение. В неврологической практике ботулинотерапия наиболее часто используется при постинсультной спастичности, ЦД и блефароспазме. Отмечены низкая частота и обратимый характер НЯ ботулинотерапии при неврологических заболеваниях. Применение инкоботулотоксина А в сочетании с электронейромиографическим и ультразвуковым контролем снижает частоту НЯ при проведении ботулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тимербаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии. Москва: Практическая медицина; 2018. 416 с. ISBN: 978-5-98811-312-6 [Timerbaeva SL, editor. ABC of Botulinum Therapy. Moscow: Practical medicine; 2018. 416 p. ISBN: 978-5-98811-312-6 (In Russ.)].

2. Залялова ЗА, Хасанова ДМ, Калашникова ОС. Опыт применения ботулинического токсина в неврологической практике в республике Татарстан. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(4):675-7.

[Zalyalova ZA, Khasanova DM, Kalashnikova OS. The experience of using botulinum toxin in neurological practice in the Republic of Tatarstan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2012;93(4):675-7 (In Russ.)].

3. Дорофеев АЛ, Коренева ПВ, Сорголь АЕ, Шульга ТВ. Практические аспекты ботулинотерапии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;2(2):179-84. [Dorofeev AL, Koreneva PV, Sorgol AE, Shulga TV. Botulin Therapy in clinical practice. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2017;2(2):179-84 (In Russ.)].
4. Bach K, Simman R. The Multispecialty Toxin: A Literature Review of Botulinum Toxin. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Apr 6;10(4):e4228. doi: 10.1097/GOX.0000000000004228
5. Dressler D, Adib Saberi F, Rosales RL. Botulinum toxin therapy of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Apr;128(4):531-7. doi: 10.1007/s00702-020-02266-z. Epub 2020 Oct 30.
6. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1131-8. doi: 10.1002/mds.27072. Epub 2017 Jun 22.
7. Datta Gupta A, Edwards S, Smith J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy of Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 3;14(1):36. doi: 10.3390/toxins14010036
8. Rasetti-Escargueil C, Palea S. Embracing the Versatility of Botulinum Neurotoxins in Conventional and New Therapeutic Applications. *Toxins (Basel)*. 2024 Jun 4;16(6):261. doi: 10.3390/toxins16060261
9. Bellows S, Jankovic J. Treatment of dystonia and tics. *Clin Park Relat Disord*. 2019 Dec 4;2:12-9. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.11.005
10. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*. 2015;95(1-2):65-9. doi: 10.1159/000370245. Epub 2015 Jan 21.
11. Dashtipour K, Lee HS, Ellenbogen A, et al. Dysphagia and Muscle Weakness Secondary to Botulinum Toxin Type A Treatment of Cervical Dystonia: A Drug Class Analysis of Prescribing Information. *Toxins (Basel)*. 2024 Oct 15;16(10):442. doi: 10.3390/toxins16100442
12. Kreisler A, Simonin C, Degardin A, et al. Anatomy-guided injections of botulinum neurotoxin in neck muscles: how accurate is needle placement? *Eur J Neurol*. 2020 Nov;27(11):2142-6. doi: 10.1111/ene.14415. Epub 2020 Jul 19.
13. Hefter H, Hartmann CJ, Kahlen U, et al. Clinical Improvement After Treatment With IncobotulinumtoxinA (XEOMIN®) in Patients With Cervical Dystonia Resistant to Botulinum Toxin Preparations Containing Complexing Proteins. *Front Neurol*. 2021 Feb 9;12:636590. doi: 10.3389/fneur.2021.636590
14. Hefter H, Ürer B, Brauns R, et al. Significant Long-Lasting Improvement after Switch to Incobotulinum Toxin in Cervical Dystonia Patients with Secondary Treatment Failure. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 6;14(1):44. doi: 10.3390/toxins14010044
15. Samadzadeh S, Ürer B, Brauns R, et al. Clinical Implications of Difference in Antigenicity of Different Botulinum Neurotoxin Type A Preparations: Clinical Take-Home Messages from Our Research Pool and Literature. *Toxins (Basel)*. 2020 Aug 4;12(8):499. doi: 10.3390/toxins12080499
16. Jost WH, Kanovsky P, Hast MA, et al. Pooled Safety Analysis of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Neurological Disorders in Adults. *Toxins (Basel)*. 2023 May 23;15(6):353. doi: 10.3390/toxins15060353
17. Cordero-Garcia C, Saenz De Tejada Sanchez MDM. Benefit and safety of Incobotulinumtoxin A for early management of post-stroke spasticity in a patient with SARS-COV-2: a case report. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021;4:1000065. doi: 10.2340/20030711-1000065
18. Baricich A, Santamato A, Picelli A, et al. Spasticity Treatment During COVID-19 Pandemic: Clinical Recommendations. *Front Neurol*. 2020 Jun 23;11:719. doi: 10.3389/fneur.2020.00719

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2025 / 04.03.2025 / 05.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Киреева Н.В. <https://orcid.org/0009-0000-9822-0674>

Букреева Е.Г. <https://orcid.org/0009-0003-1303-0823>

Киреев Д.С. <https://orcid.org/0009-0007-4972-1860>

Различие профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентов с другими неврологическими заболеваниями



Омарова М.А.^{1,2}, Козин М.С.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский институт им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Цель исследования — сравнение профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями.

Материал и методы. В исследование включены восемь пациентов с РРС в стадии ремиссии (четыре мужчины и четыре женщины) и восемь пациентов с другими неврологическими заболеваниями (четыре мужчины и четыре женщины). Проведено сравнение профилей микроРНК в ликворе между исследуемыми группами пациентов. Профилирование выполняли методом секвенирования малых РНК на приборе MGISEQ-200. Анализ различий уровня микроРНК осуществляли при помощи пакета DESeq2 для языка программирования R. Для микроРНК, содержание которых в ЦСЖ различалось между исследуемыми группами пациентов, при помощи веб-сервиса miRNet была построена сеть взаимодействий с их генами-мишенями. Среди всего набора мишеней были выделены общие; для полученного набора мишеней проведен анализ перепредставленности в наборах генов, аннотированных в базе KEGG.

Результаты. Уровень 30 микроРНК значимо ($\text{padj} < 0,05$; $|\log_2 \text{FC}| > 1$) различался в исследуемых группах пациентов; концентрация 13 микроРНК была выше, а 17 — ниже в ликворе пациентов с рассеянным склерозом (РС). Поиск общих мишеней этих микроРНК позволил выделить восемь белок-кодирующих генов, каждый из которых является мишенью не менее чем пяти микроРНК из выделенного набора: MIDN, MDM2, CDKN1A, TMEM184B, TAOK1, HNRNPA, NFIC и ZNF460.

Заключение. Профили микроРНК в ЦСЖ отличают пациентов с РС от пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Возможность использовать изменения концентрации выявленных микроРНК в ликворе в качестве диагностического маркера РС требует подтверждения на независимых выборках.

Ключевые слова: рассеянный склероз; радиологически изолированный синдром; клинически изолированный синдром; цереброспинальная жидкость; ликвор; микроРНК.

Контакты: Мадина Алиевна Омарова; omarova.neurology@mail.ru

Для ссылки: Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Различие профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-49-54

Differences in cerebrospinal fluid microRNA profiles in patients with remitting multiple sclerosis and patients with other neurological diseases

Omarova M.A.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

³E.I. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10,

Moscow 117513, Russia; ³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

Objective: to compare microRNA profiles in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with remitting multiple sclerosis (RMS) in remission and patients with other neurological diseases.

Material and methods. Eight patients with RMS in remission (4 males and 4 females) and 8 patients with other neurological diseases (4 males and 4 females) were included in the study. We compared the microRNA profiles in the CSF of the patients in the two study groups. Profiling was performed by sequencing small RNAs with the MGISEQ-200 device. The differences in microRNA levels were analyzed using the DESeq2 package for the R programming language. For microRNAs whose levels in CSF differed between the analyzed patient groups, a network of interactions with their target genes was created using the miRNet web service. Common targets were identified from the whole set of targets; for the resulting set of targets, an overrepresentation analysis of the pathways annotated in the KEGG database was performed.

Results. The level of 30 microRNAs differed significantly ($p < 0.05$; $|\log_2 FC| > 1$) in the analyzed patient groups, the concentration of 13 microRNAs was higher and of 17 — lower in the CSF of patients with multiple sclerosis (MS). The search for common targets of these microRNAs allowed us to identify 8 protein-coding genes, each of which is a target of at least 5 microRNAs from the selected group: *MIDN*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TMEM184B*, *TAOK1*, *HNRNPA*, *NFIC* and *ZNF460*.

Conclusion. MicroRNA profiles in CSF distinguish patients with MS from patients with other neurological diseases. The possibility of using changes in the concentration of detected microRNAs in CSF as a diagnostic marker for MS needs to be confirmed in independent samples.

Keywords: multiple sclerosis; radiologically isolated syndrome; clinically isolated syndrome; cerebrospinal fluid; microRNA.

Contact: Madina Alievna Omarova; omarova.neurology@mail.ru

For reference: Omarova MA, Kozin MS, Boyko AN. Differences in cerebrospinal fluid microRNA profiles in patients with remitting multiple sclerosis and patients with other neurological diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-49-54

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое заболевание центральной нервной системы, при котором на нее воздействует иммунная система, вызывая нейровоспаление и запуская нейродегенеративные повреждения. Среди неврологических причин инвалидности у лиц молодого и среднего возраста РС занимает одно из ведущих мест [1]. В последние годы отмечается рост числа случаев этого заболевания: в 2016 г. в мире насчитывалось свыше 2 млн пациентов с РС, что на 10% больше уровня 1990 г. [2].

РС может протекать в разных формах, что обусловлено клинической разнородностью заболевания. Наиболее часто встречается ремиттирующий РС (РРС), характеризующийся чередованием обострений и периодов ремиссии [3]. Однако у 10–15% пациентов болезнь с самого начала протекает в виде непрерывного нарастания неврологического дефицита — это первично-прогрессирующий РС [4]. При отсутствии адекватной медикаментозной терапии у 50% пациентов с РРС в течение 10–15 лет от начала заболевания (а еще у 30–40% — в следующие 20 лет) развивается вторично-прогрессирующий РС, при котором наблюдается устойчивое ухудшение состояния [5]. Следует также упомянуть о клинически и радиологически изолированных синдромах, которые могут предшествовать РС, но не всегда переходят в него. Своевременное использование препаратов, изменяющих течение РС, позволяют замедлить развитие болезни и продлить активную жизнь пациентов.

Течение РС определяется взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, в том числе посредством эпигенетических механизмов [6]. Одним из таких механизмов являются микроРНК — малые одноцепочечные некодирующие РНК, зрелая и биологически активная форма которых состоит из 18–25 нуклеотидов [7]. МикроРНК осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов [8]. Большинство микроРНК находятся внутри клеток, но они могут высвобождаться и циркулировать в различных биологических жидкостях, таких как плазма, сыворотка, моча или цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), где они остаются стабильными даже в очень жестких условиях, таких как многочисленные циклы замораживания-размораживания, экстремальные значения pH или обработка РНКазой [9, 10].

Исследование нарушений регуляции микроРНК может дать новое представление о развитии патологического процесса, помочь в поиске терапевтических мишеней, а также биомаркеров активности РС. ЦСЖ напрямую

взаимодействует с внеклеточным пространством мозга и, таким образом, может лучше отражать уровень его повреждения [11]. В настоящее время в литературе представлено несколько работ, посвященных исследованию профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС. Выявлен ряд микроРНК, концентрация которых изменяется у пациентов с РС [12], однако, за исключением исследования Г.Ю. Железняковой и соавт. [13], в этих работах не использовались высокопроизводительные методы, такие как секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), и исследовался ограниченный набор микроРНК.

Целью исследования было сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РРС в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями методом секвенирования микроРНК.

Материал и методы. В исследование включены восемь неродственных индивидов (четыре мужчины и четыре женщины), которым в соответствии с критериями Макдональда 2017 г. был установлен диагноз РС. В контрольную группу вошли также восемь пациентов (четыре мужчины и четыре женщины) с невоспалительными заболеваниями нервной системы (НЗНС). Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Набор пациентов для исследования и наблюдение за пациентами осуществлялись в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва).

Пациенты с РС проходили неврологический осмотр с оценкой степени инвалидизации по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Всем участникам проводили МРТ-исследование с магнитным полем 1,5 Тл. Протокол был одинаковым для всех пациентов, он включал последовательность режимов FLAIR, T1, T2, SWAN, DWI и STIR. Всем участникам исследования выполняли люмбальную пункцию. Для обнаружения олигоклональных антител ЦСЖ и сыворотку анализировали с использованием изоэлектрического фокусирования и иммунофиксации. Результаты интерпретировали в соответствии с Международным консенсусом по обнаружению олигоклональных IgG [14].

Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

У всех пациентов с РС была наиболее распространенная его форма — РРС. Пациенты ранее и на момент начала исследования не получали терапию препаратами, изменяющими течение РС.

Выделение РНК. ЦСЖ пациентов собирали в стерильные пробирки без наполнителя методом люмбальной пункции. Для очистки от дебриса образцы центрифугировали в течение 10 мин при 400 g и 4 °С, после чего с помощью стерильной пипетки супернатант переносился в стерильные пробирки. Образцы замораживали при температуре -80 °С и хранили до выделения РНК. Тотальную РНК, содержащую фракцию микроРНК, выделяли при помощи наборов miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit — microRNA Isolation (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя.

Секвенирование РНК и анализ данных. Подготовка библиотек малых РНК проводилась с помощью набора MGIEasy Small RNA Library Prep Kit (MGI Tech Co., Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Секвенирование проводилось на приборе DNBSEQ-G400. Контроль качества сырых прочтений (ридов), полученных в ходе секвенирования, проводился при помощи программного обеспечения (ПО) FastQC версии 0.11.9. Чтения низкого качества были исключены из дальнейшего анализа. Риды выравнивались на базу данных последовательностей зрелых микроРНК miRBase (Release 22.1) [15]. Выравнивание проводилось при помощи ПО Bowtie1 версии 1.3.1. Подсчет числа ридов, выравнивающихся на последовательность отдельной микроРНК, производился при помощи функции idxstats ПО Samtools. Для анализа дифференциальной экспрессии использовался пакет DESeq2 языка R версии 1.32.0. Величина изменения экспрессии представлялась в формате логарифма кратности изменения (Fold change, FC).

Статистический анализ. Значимость различий клинических и демографических показателей между группами оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. При анализе дифференциальной экспрессии с помощью DESeq2 значимыми считали различия, характеризующиеся значением $p < 0,05$ и отношением уровней экспрессии > 2 . Для учета проблемы множественных сравнений использовали поправку Бенджамини–Хохберга. Дополнительным условием при отборе значимых микроРНК было отличное от нуля количество ридов, выравнивающихся на последовательность этой микроРНК, в семи из восьми образцов от пациентов с РС для микроРНК с повышенной экспрессией и отличное от нуля количество ридов в семи из восьми образцов от пациентов с НЗНС для микроРНК с пониженной экспрессией.

Биоинформатический анализ данных. При помощи веб-сервиса базы данных miRNet версии 2.0 [16] строили сеть взаимодействия микроРНК

и их мишеней. Для выделения общих мишеней исследуемых микроРНК из полученного графа были удалены вер-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Характеристика	Пациенты с РРС	Пациенты с НЗНС
Число пациентов	8	8
Возраст, годы, $M \pm SD^*$	29,16 $\pm$ 8,80	53,38 $\pm$ 15,82
Отношение мужчины/женщины	4/4	4/4
Олигоклональные IgG присутствуют в ЦСЖ, но не в плазме (II тип синтеза), число пациентов	7	—
Оценка по EDSS, баллы, $M \pm SD$	1,93 $\pm$ 1,50	—
Состав исследуемых групп, число пациентов:		
РРС	8	—
энцефалополиневропатия	—	1
смешанного генеза	—	—
цереброваскулярная болезнь	—	1
миопатия неуточненная	—	1
дорсопатия	—	2
нормотензивная гидроцефалия	—	1
болезнь двигательного нейрона	—	1
хроническая ишемия головного мозга	—	1

Примечание. $M \pm SD$ — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.
* — $p = 0,0028$ в U-тесте.

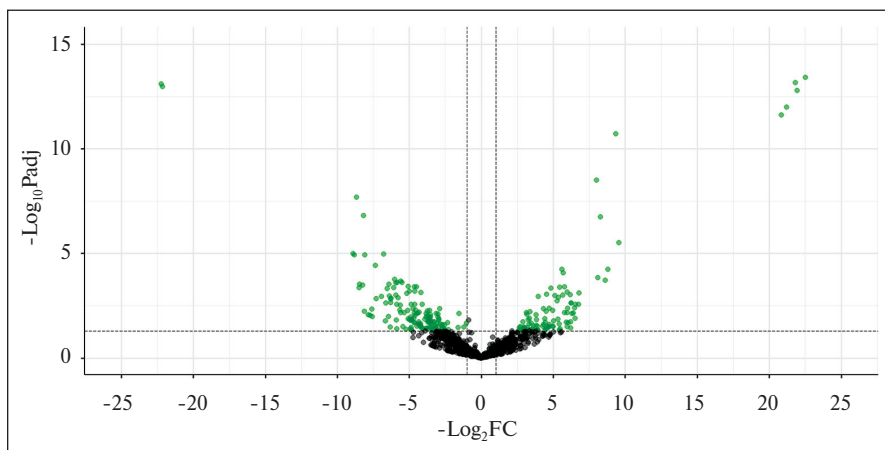


Рис. 1. Различия профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС и пациентов с НЗНС (представлено в виде Volcano-plot). Зеленым отмечены микроРНК, содержание которых значимо ($padj < 0,05$) отличается более чем в 2 раза (Fold change, FC; $-1 < \log_2 FC > 1$)

Fig. 1. The difference in microRNA profiles in the CSF of patients with MS and patients with NDNS (shown in the form of Volcano plot). In green marked microRNA whose content differs significantly ($padj < 0.05$) by more than twofold (Fold change, FC; $-1 < \log_2 FC > 1$)

Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

шины генов-мишеней со значением степени (Degree) <5. Для набора оставшихся мишеней при помощи гипергеометрического теста проведен анализ перепредставленности в наборах генов, аннотированных в базе KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

Результаты. На базе ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России проведено клиническое обследование восьми пациентов с РС и восьми пациентов с НЗНС. Группы совпадали по соотношению мужчин и женщин. У семи из восьми пациентов с РС выявлено наличие олигоклональных IgG в ЦСЖ, но не в плазме (II тип синтеза в соответствии с [14]), что является одним из дополнительных критериев РС (заменяет критерий диссеминации во времени Макдональда 2017 г.). В группе пациентов с НЗНС олигоклональных IgG в ЦСЖ не выявлено ни у кого. Различие в возрасте исследуемых групп пациентов с РС и пациентов с НЗНС было статистически значимым ($p=0,0028$).

Проведено сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ между группами пациентов с РС и пациентов с НЗНС. Изменение уровня 74 микроРНК значимо различалось в сравниваемых группах пациентов и удовлетворяло условию ($\text{padj} < 0,05$; $|\log_2\text{FC}| > 1$)² (рис. 1).

Среди них для 30 микроРНК отличное от нуля количество ридов присутствовало по меньшей мере в семи из восьми образцов от пациентов с РС или с НЗНС. У пациентов с РС содержание 13 микроРНК было выше, а 17 – ниже, чем у пациентов с НЗНС (табл. 2). Логарифм кратности изменения экспрессии, $\log_2\text{FC}$, для этих генов лежит в диапазоне от -8,7 до 9,3.

При помощи веб-сервиса базы данных miRNet версии 2.0 построена сеть взаимодействий выявленных микроРНК и их генов-мишеней. Для поиска общих мишеней исследуемых микроРНК из сети удалены вершины с менее чем пятью связями, т. е. гены, которые регулируются менее чем пятью микроРНК. Результирующая сеть содержала восемь белок-кодирующих генов: *MIDN*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TMEM184B*, *TAOK1*, *HNRNPA*, *NFIC* и *ZNF460* (рис. 2).

Для полученного списка генов проведен анализ перепредставленности компонентами наборов, аннотированных в базе KEGG. Компоненты 12 наборов KEGG значимо перепредставлены в полученном списке генов (табл. 3).

Обсуждение. В литературе представлено более 10 работ, посвященных исследованию изменений концентрации микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС. Для ряда микроРНК уже показано изменение концентрации в ЦСЖ для больных РС [12], включая относительно редкую форму – первично-прогрессирующий РС [17]. Выявлены микроРНК, повышенное содержание которых в ЦСЖ свидетельствует о скором переходе клинически изолированного синдрома в РРС [18] или радиологически изолированного синдрома в РРС [19], а также микроРНК, концентрация которых увеличивается у пациентов с РС с контраст-позитивными очагами [20].

Целью настоящей работы было сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РРС в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями.

Таблица 2.

МикроРНК, содержание которых значимо различалось между группами пациентов с РС и НЗНС, удовлетворяющих дополнительному условию фильтрации (см. статистический анализ)

Table 2.

MicroRNA levels that differed significantly between the groups of patients with MS and non-inflammatory diseases of the nervous system (NDNS) who fulfilled the additional filtration condition (see statistical analysis)

№	МикроРНК	Геномная локализация	$\log_2\text{FC}$	padj
<i>МикроРНК, уровень которых повышен у пациентов с РС</i>				
1	hsa-miR-4635	5p15.33	9,34	$2,08 \cdot 10^{-9}$
2	hsa-miR-6729-3p	1p36.22	8,28	$1,28 \cdot 10^{-5}$
3	hsa-miR-4321	19p13.3	8,00	$3,06 \cdot 10^{-7}$
4	hsa-miR-4745-5p	19p13.3	5,78	0,0097
5	hsa-miR-4492	11q23.3	5,70	0,0035
6	hsa-miR-4533	20q13.33	5,68	0,017
7	hsa-miR-891a-5p	Xq27.3	5,61	0,0025
8	hsa-miR-4638-3p	5q35.3	5,45	0,0097
9	hsa-miR-1228-5p	12q13.3	5,28	0,027
10	hsa-miR-4454	4q32.2	5,11	0,017
11	hsa-miR-328-5p	16q22.1	4,83	0,010
12	hsa-miR-6888-5p	2q24.2	4,53	0,017
13	hsa-miR-1237-5p	11q13.1	3,95	0,019
<i>МикроРНК, уровень которых снижен у пациентов с РС</i>				
14	hsa-miR-7111-5p	6p21.31	-4,18	0,014
15	hsa-miR-191-3p	3p21.31	-4,48	0,0097
16	hsa-miR-6790-5p	19p13.3	-4,60	0,013
17	hsa-miR-4745-3p	19p13.3	-4,65	0,0097
18	hsa-miR-5088-3p	19q13.33	-4,86	0,034
19	hsa-miR-339-5p	7p22.3	-4,99	0,013
20	hsa-miR-1249-3p	22q13.31	-5,06	0,0097
21	hsa-miR-19b-3p	13q31.3	-5,15	0,015
22	hsa-miR-25-3p	7q22.1	-5,51	0,0080
23	hsa-miR-15a-5p	13q14.2	-5,60	0,0072
24	hsa-miR-3184-5p	17q11.2	-5,84	0,0080
25	hsa-miR-96-5p	7q32.2	-5,85	0,034
26	hsa-miR-181c-5p	19p13.12	-6,40	0,0086
27	hsa-miR-574-5p	4p14	-6,76	0,00061
28	hsa-miR-135b-5p	1q32.1	-7,36	0,0018
29	hsa-miR-490-5p	7q33	-8,16	$1,21 \cdot 10^{-5}$
30	hsa-miR-425-5p	3p21.31	-8,67	$1,75 \cdot 10^{-6}$

²padj (adjusted p value) – значение p с поправкой Бонферрони на множественные сравнения; $\log_2\text{FC}$ – логарифм кратности изменения экспрессии.

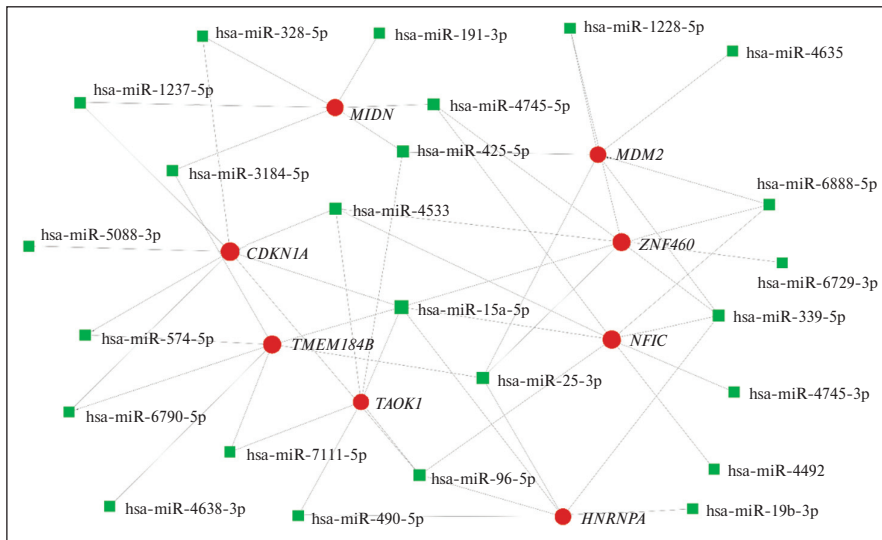


Рис. 2. Сеть взаимодействия выявленных микроРНК и их мишеней
Fig. 2. The interaction network of the identified microRNA and their targets

Таблица 3. Наборы генов, аннотированные в базе KEGG, значимо перепредставленные мишенями выявленных микроРНК с различным уровнем в ЦСЖ пациентов с РС и пациентов с НЗНС

Table 3. Gene sets annotated in the KEGG database that are significantly overrepresented by the targets of the detected microRNA with a different level in CSF of patients with MS and patients with NDNS

Набор генов KEGG	p	padj
Bladder cancer	0,000037	0,00048
Glioma	0,00019	0,00062
p53 signaling pathway	0,00021	0,00062
Melanoma	0,00021	0,00062
Chronic myeloid leukemia	0,00024	0,00062
Prostate cancer	0,00034	0,00070
Epstein-Barr virus infection	0,00037	0,00070
Cell cycle	0,00070	0,0011
Pathways in cancer	0,0044	0,0063
ErbB signaling pathway	0,037	0,046
Hepatitis C	0,042	0,046
Endocytosis	0,043	0,046

ми. Показано различие в содержании 30 микроРНК. Среди них для двух — hsa-miR-181c-5p и hsa-miR-191-3p — изменения концентрации в ЦСЖ пациентов с РС были описаны в литературе ранее [18, 21–23], для остальных данные получены впервые.

Анализ локализации в геноме человека показывает, что у четырех из тридцати выявленных микроРНК (hsa-miR-6790-5p, hsa-miR-4745-3p, hsa-miR-4321 и hsa-miR-4745-5p) гены расположены в одном локусе — 19p13.3, причем они не образуют компактного кластера и удалены друг от друга. Это может быть маловероятным совпадением или иметь биологическую причину — возможно, общую регуляцию экспрессии. Данный факт требует дополнительного исследования.

Для определения функционального значения найденных микроРНК была построена сеть их взаимодействия с генами-мишенями. Исходя из предположения о том, что найденные микроРНК должны совместно участвовать в регуляции определенных процессов, в сеть были включены только гены, которые являются мишенью не менее чем для пяти из тридцати найденных микроРНК одновременно. Полученный набор включал гены *MIDN*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TMEM184B*, *TAOK1*, *HNRNPA*, *NFIC* и *ZNF460*. Анализ перепредставленности данного набора генов компонентами наборов, аннотированных в базе KEGG, показал, что среди этих восьми генов избыточно представлены компоненты путей Bladder cancer, Glioma, p53 signaling pathway, Melanoma, Chronic myeloid leukemia, Prostate cancer, Epstein-Barr virus infection, Cell cycle, Pathways in cancer, ErbB signaling pathway, Hepatitis C, Endocytosis. Во всех случаях этими компонентами были гены *CDKN1A* и/или *MDM2*. В связи с тем что наборы генов всех перечисленных путей сильно пересекаются и известно, что заражение вирусом Эпштейна–Барр существенно повышает риск развития РС [24], можно предположить, что одной из причин наблюдаемых изменений содержания микроРНК является реакция на патологический процесс, сопровождающий инфекцию вирусом Эпштейна–Барр, а остальные наборы представляют собой статистический артефакт.

Заключение. В настоящем исследовании показаны различия концентрации тридцати микроРНК в ЦСЖ между пациентами с РС в стадии ремиссии и пациентами с другими неврологическими заболеваниями. Возможность использования измерения уровня экспрессии этих микроРНК в качестве маркера РС требует исследований на независимых более крупных выборках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* 2012 Sep;259(9):1994–2008. doi: 10.1007/s00415-012-6577-4. Epub 2012 Jul 8.

2. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):269–85. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5. Epub 2019 Jan 21.

3. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378–88. doi: 10.1212/WNL.0000000000012323. Epub 2021 Jun 4.
4. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1996–2002. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f
5. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):1039–43. doi: 10.1136/jnnp.2010.208173. Epub 2010 Jul 16.
6. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):195–206. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70309-5
7. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol*. 2014 Jul;51(4):759–74. doi: 10.1177/0300985813502820. Epub 2013 Sep 17.
8. Drexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 3;8:409. doi: 10.3389/fcell.2020.00409
9. Zhang L, Ding H, Zhang Y, et al. Circulating MicroRNAs: Biogenesis and Clinical Significance in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Sep 3;11:1088. doi: 10.3389/fphys.2020.01088
10. Marabita F, de Candia P, Torri A, et al. Normalization of circulating microRNA expression data obtained by quantitative real-time RT-PCR. *Brief Bioinform*. 2016 Mar;17(2):204–12. doi: 10.1093/bib/bbv056. Epub 2015 Aug 3.
11. Jagot F, Davoust N. Is It worth Considering Circulating microRNAs in Multiple Sclerosis? *Front Immunol*. 2016 Apr 5;7:129. doi: 10.3389/fimmu.2016.00129
12. Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1S):29–33. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33
13. Zheleznyakova GY, Piket E, Needhamsen M, et al. Small noncoding RNA profiling across cellular and biofluid compartments and their implications for multiple sclerosis immunopathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 27;118(17):e2011574118. doi: 10.1073/pnas.2011574118
14. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865–70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865
15. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D155–D162. doi: 10.1093/nar/gky1141
16. Chang L, Xia J. MicroRNA Regulatory Network Analysis Using miRNet 2.0. *Methods Mol Biol*. 2023;2594:185–204. doi: 10.1007/978-1-0716-2815-7_14
17. Munoz-San Martin M, Gomez I, Quiroga-Varela A, et al. miRNA Signature in CSF From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 9;10(1):e200069. doi: 10.1212/NXI.0000000000200069
18. Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, et al. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Aug;22(9):1202–14. doi: 10.1177/1352458515613641. Epub 2015 Oct 22.
19. Munoz-San Martin M, Torras S, Robles-Cedeno R, et al. Radiologically isolated syndrome: targeting miRNAs as prognostic biomarkers. *Epigenomics*. 2020 Dec;12(23):2065–76. doi: 10.2217/epi-2020-0172. Epub 2020 Dec 8.
20. Munoz-San Martin M, Reverter G, Robles-Cedeno R, et al. Analysis of miRNA signatures in CSF identifies upregulation of miR-21 and miR-146a/b in patients with multiple sclerosis and active lesions. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 14;16(1):220. doi: 10.1186/s12974-019-1590-5
21. Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, et al. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2166–70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759621. Epub 2012 Oct 17.
22. Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeno R, et al. miRNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1716–26. doi: 10.1177/1352458516684213. Epub 2017 Jan 9.
23. Kramer S, Haghikia A, Bang C, et al. Elevated levels of miR-181c and miR-633 in the CSF of patients with MS: A validation study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Oct 1;6(6):e623. doi: 10.1212/NXI.0000000000000623
24. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan;21(1):51–64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5. Epub 2022 Aug 5.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2025 / 12.03.2025 / 13.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 22-15-00284. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00284. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Козин М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Хроническая неспецифическая боль в спине в сочетании с головной болью напряжения, вопросы оптимизации терапии



Головачева А.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Описан клинический случай успешного лечения пациентки 46 лет с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и сочетанной головной болью напряжения, у которой не отмечалось эффекта от различных методов терапии. При ведении пациентки использован комплексный подход, направленный на факторы хронизации боли, коморбидные нарушения, повышение повседневной физической активности и качества жизни. Показано, как формирование у пациентки правильных представлений о причинах и факторах, поддерживающих боль, коррекция нарушений в образе жизни (низкой физической активности, длительных статических поз в течение дня) в сочетании с индивидуальной кинезиотерапией и оптимальной фармакотерапией препаратом Нимесил (нимесулид) позволили относительно быстро и устойчиво уменьшить боль, нормализовать сон и настроение. Препаратом выбора стал Нимесил (нимесулид) — нестероидное противовоспалительное средство, широко применяемое в российской неврологической практике и обладающее доказанной эффективностью и безопасностью в терапии скелетно-мышечной боли. Большое значение при ведении пациентки имела кинезиотерапия, которая включала лечебные упражнения, тренинг правильных поз, рекомендации по эргономике и образу жизни. Важно отметить, что все компоненты комплексной терапии были назначены одновременно, с первого дня лечения. В результате комплексного лечения удалось относительно быстро достичь эффекта в краткосрочной и долгосрочной перспективе (срок наблюдения — 6 мес), тогда как лечение, проводимое ранее, без комплексного подхода, не имело стойкого клинического эффекта. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с хронической скелетно-мышечной болью.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; люмбаишиалгия; головная боль напряжения; инсомния; боль в шее; скелетно-мышечная боль; факторы хронизации; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; фармакотерапия; нимесулид; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Анжелика Александровна Головачева; angelika.golovacheva@gmail.com

Для ссылки: Головачева АА, Табеева ГР. Хроническая неспецифическая боль в спине в сочетании с головной болью напряжения, вопросы оптимизации терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-55-62

Chronic non-specific low back pain in combination with tension-type headache, issues of therapy optimization

Golovacheva A.A., Tabeeva G.R.

*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

We describe a clinical case of a successful treatment of a 46-year-old female patient with chronic musculoskeletal low back pain combined with a tension-type headache, who did not observe the effect of various methods of therapy. A comprehensive approach to the patient's care was applied, targeting the factors of pain chronification, comorbid disorders, an increase in daily physical activity and improvement of quality of life. It is shown how the formation of the patient's correct perception about the causes and factors contributing to the pain, lifestyle correction (avoidance of low physical activity, prolonged static postures during the day) in combination with individual kinesiotherapy and optimal pharmacotherapy with the drug Nimesil (nimesulide) made it possible to reduce the pain relatively quickly and steadily, normalize sleep and mood. The drug of choice was Nimesil (nimesulide) — a non-steroidal anti-inflammatory drug that is widely used in Russian neurological practice and has proven to be effective and safe in the treatment of musculoskeletal pain. Of great importance in the patient's treatment was kinesiotherapy, which included therapeutic exercises, training of the correct postures and recommendations on ergonomics and lifestyle. It is important to mention that all components of the complex therapy were prescribed simultaneously from the first days of treatment, so that comprehensive treatment made it possible to achieve a short and long-term effect relatively quickly (6 month follow-up), while the earlier treatment without an integrative approach did not have a lasting clinical effect. The issues of optimizing of treatment of patients with chronic musculoskeletal pain are discussed.

Keywords: low back pain; sciatica; tension-type headache; insomnia; neck pain; musculoskeletal pain; chronic factors; treatment; kinesiotherapy; medical gymnastics; pharmacotherapy; nimesulide; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Anzhelika Aleksandrovna Golovacheva; angelika.golovacheva@gmail.com

For reference: Golovacheva AA, Tabeeva GR. Chronic non-specific low back pain in combination with tension-type headache, issues of therapy optimization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-55-62

Распространенность боли в нижней части спины (БНЧС) достигает 54,0% среди взрослого населения России [1]. БНЧС относится к основным причинам снижения трудоспособности во всем мире и основным причинам инвалидизации в 126 странах [2]. В 90–95% случаев БНЧС является неспецифической (скелетно-мышечной) [3]. У 10% пациентов БНЧС приобретает хроническую форму [3]. Высокая распространенность хронической БНЧС (ХБНЧС) наблюдается у лиц трудоспособного возраста. Так, распространенность ХБНЧС в возрасте от 20 до 59 лет составляет 19,6% [4]. По данным эпидемиологических исследований, БНЧС встречается в 80% случаев при эпизодической головной боли напряжения (ГБН) и в 82% при хронической ГБН [5]. Риск частых обострений боли в спине в 2,7 раза выше среди людей с эпизодической ГБН и в 18,3 раза — среди людей с хронической ГБН, чем среди лиц без ГБН [6].

Факторы риска и факторы хронизации скелетно-мышечной БНЧС и ГБН сходны. К развитию БНЧС приводят длительные статические позы, гиподинамия, чрезмерные физические нагрузки, неловкие движения [3]. Эмоциональное напряжение, неудовлетворенность жизнью и проблемы со сном относятся к ведущим предикторам БНЧС в возрасте от 40 до 49 лет [7]. К провоцирующим факторам ГБН относятся эмоциональный стресс и длительные статические позы [8]. Под действием «желтых флагов» происходит хронизация БНЧС. К «желтым флагам» относятся: тревога, депрессия, неправильные представления о боли, катастрофизация боли, гиподинамия, длительные статические позы, кинезиофобия [3]. В 42,5% случаев у пациентов с ХБНЧС диагностируется тревога, в 51,5% случаев — депрессия [9]. Выявлена статистически значимая связь между ГБН и симптомами тревоги. Распространенность тревоги у пациентов с эпизодической ГБН составляет 13,1%, с хронической ГБН — 21,4% [10]. Инсомния у пациентов с хронической неспецифической болью в спине наблюдается в 55% случаев. У пациентов с инсомнией в 1,4 раза выше вероятность развития боли в спине и головной боли (ГБ), чем у пациентов без инсомнии [11]. Избегание активного образа жизни, снижение физической активности препятствуют нормальному функционированию скелетно-мышечного аппарата. Эмоциональная составляющая, тревога, депрессия, кинезиофобия подкрепляют «ограничительное», «болевое» поведение [3, 12]. В соответствии с современными рекомендациями ведущих мировых экспертов, для лечения ХБНЧС и ГБН эффективны кинезиотерапия, обучение правилам эргономики, образовательные беседы о причинах, прогнозе боли и образе жизни, оптимальная фармакотерапия [3, 13, 14].

К сожалению, при ведении пациентов с ХБНЧС и ГБН редко используется комплексный подход. Представляем собственный опыт ведения пациентки с ХБНЧС в сочетании с ГБН, скелетно-мышечной болью в шее (БШ),

повышенной тревогой и инсомнией с помощью эффективного комплексного подхода, включающего образовательные беседы, кинезиотерапию и оптимальную фармакотерапию препаратом нимесулид (Нимесил).

Клиническое наблюдение

Пациентка О., 46 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета с жалобами на ежедневную ноющую БНЧС интенсивностью до 7 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), на ГБ до 5 баллов по ЧРШ давящего характера в затылочной области без тошноты, фото- и фонофобии, на боль в шее и межлопаточной области ноющего характера до 4 баллов по ЧРШ, повышенную утомляемость, сниженную работоспособность, нарушение сна, тревожность к своему состоянию.

Из анамнеза известно, что пациентку БНЧС беспокоит на протяжении 3 лет, в последние 6 мес боль стала ежедневной. ГБ по типу ГБН беспокоит эпизодически в течение года, за последние 3 мес ГБ участились (до 15 дней в месяце), а также стали беспокоить боли в шее и межлопаточной области. Плохой сон отмечает в течение 6 мес.

Пациентка замужем, имеет двоих детей. Работает юристом, много времени проводит сидя за компьютером, иногда по 3–4 ч без перерывов. БНЧС появляется и усиливается при длительных статических позах в течение рабочего дня. По утрам после сна пациентка не чувствует себя отдохнувшей, утром нарастает ощущение тяжести в шее, пояснице, отмечаются частые ночные пробуждения, ранние подъемы и трудности при засыпании. Вечером, когда ложится спать, проводит в кровати много времени, прежде чем уснуть, ищет удобную позу для сна из-за ощущений дискомфорта в шее и пояснице. ГБ и эпизоды боли в шее и межлопаточной области появляются и усиливаются после длительных статических поз за компьютером, телефоном, эмоционального перенапряжения. Неоднократно пациентка обращалась к неврологам и терапевтам в поликлиники по месту жительства и частные клиники: назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В курсовым приемом с временным положительным эффектом в виде снижения интенсивности боли, но не регрессом. У пациентки сформировались страх и тревога к своему состоянию.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациентки патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены физиологический поясничный лордоз; напряжение и болезненность при пальпации паравerteбральных мышц спины на поясничном уровне, квадратной мышцы спины, преимущественно справа; дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, преимущественно справа; мышечно-тонический синдром квадратной мышцы поясницы, преимущественно справа, перикраниальных мышц головы и шеи. Уровень инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри составил 54%. Определялась гиподинамия — 9 баллов по Опроснику определения физической активности. У паци-

ентки сформировались неправильное представление о причинах боли, прогнозе, выраженная катастрофизация боли — 28 баллов по Шкале катастрофизации боли, страх движений (кинезиофобия) — 48 балла по Шкале кинезиофобии Тампа, выраженная тревога — 22 балла по Шкале тревоги Бека. Индекс ограничения жизнедеятельности по БШ составил 50%, индекс тяжести инсомнии — 12 баллов.

Учитывая хронический характер течения болевого синдрома, для исключения специфических причин боли в спине проведены дополнительные обследования. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены несколько сглаженный физиологический поясничный лордоз, незначительно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз, дископатия, спондилоартрит, протрузия межпозвоночных дисков. Компрессий нервных структур и стеноза позвоночного канала нет. На МРТ шейного отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, остеохондроз. На рентгенограммах пояснично-крестцового и шейного отделов позвоночника с функциональными пробами нестабильности позвонков не выявлено. По результатам общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор патологических изменений не выявлено. У пациентки отсутствовали «красные флаги» по ГБ, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза ГБ не требовалось.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических причин боли в спине, на основании российских рекомендаций по боли в спине [3], БШ [15] пациентке поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Хроническая скелетно-мышечная боль в шее».

В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го издания, ГБ пациентки соответствовала диагнозу «эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [16].

Учитывая жалобы пациентки на нарушения сна и их клиническую картину, клинические рекомендации экспертов Российского общества сомнологов по диагностике и лечению хронической инсомнии [13], пациентке был поставлен сочетанный диагноз «хроническая инсомния».

Клинический диагноз: «Основное заболевание: Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Сочетанное заболевание: Эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее. Хроническая инсомния. Тревожно-астенический синдром».

На основании российских рекомендаций по боли в спине [3], рекомендаций по БШ [15] и ГБН [14], с учетом наличия инсомнии и тревожно-астенического синдрома был составлен план лечения пациентки, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

- 1) образовательная беседа о причинах боли, факторах хронизации боли, методах лечения и прогнозе;
- 2) рекомендации по гигиене сна;
- 3) лекарственная терапия препаратом нимесулид (Нимесил) в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней, которая проводилась с первого дня занятий по кинезиотерапии;
- 4) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающие рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, эргономику, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование поясничного и шейного отделов позвоночника.

Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике, с частотой 1 раз в неделю по 45 мин, в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациентка занималась лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день и придерживалась рекомендаций по физической активности, соблюдала правильные позы при ходьбе, в положении сидя, стоя, при работе за компьютером, делала перерывы в работе за компьютером каждые 20–30 мин на 5–7 мин, в перерывах вставала, ходила, делала лечебные упражнения.



Рис. 1. «Порочный круг боли» у пациентки О.

Fig. 1. “Vicious circle of pain” in the patient O.

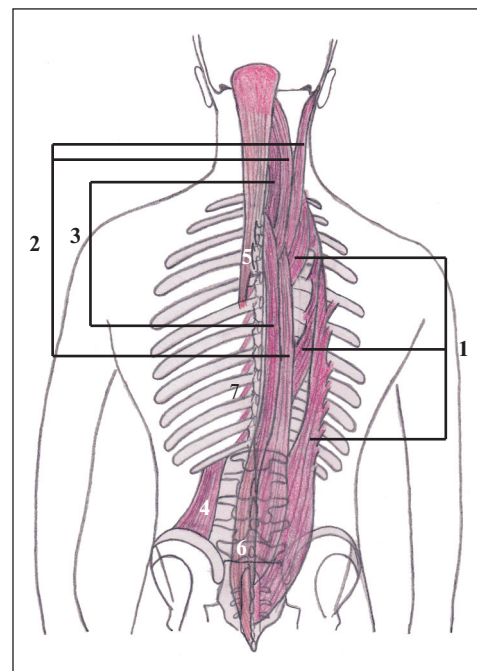


Рис. 2. Глубокие мышцы спины:

1 — подвздошно-реберная мышца (шеи, груди, поясницы); 2 — длинейшая мышца (головы, шеи, груди); 3 — остистая мышца (головы и шеи, груди); 4 — квадратная мышца поясницы; 5 — полустристая мышца (головы); 6 — многораздельные мышцы (в поясничном отделе); 7 — мышцы, поднимающие ребра

Fig. 2. Deep muscles of the back:

1 — iliocostalis muscle (of the neck, chest, lower back); 2 — longissimus muscle (of the head, neck, chest); 3 — spinalis muscle (of the head and neck, chest); 4 — quadratus lumborum muscle; 5 — semispinalis muscle (of the head); 6 — multifidus muscles (in the lumbar spine); 7 — levatores costarum muscles

В процессе образовательных бесед с пациенткой особое внимание уделялось «желтым флагам» — факторам хронизации боли в спине. Пациентка была проинформирована о наличии у нее нескольких факторов хронизации (рис. 1).

На занятиях по кинезиотерапии пациентке были разъяснены причины и источники боли. Упражнения по кинезиотерапии были направлены на расслабление и укрепление глубоких мышц спины (рис. 2).

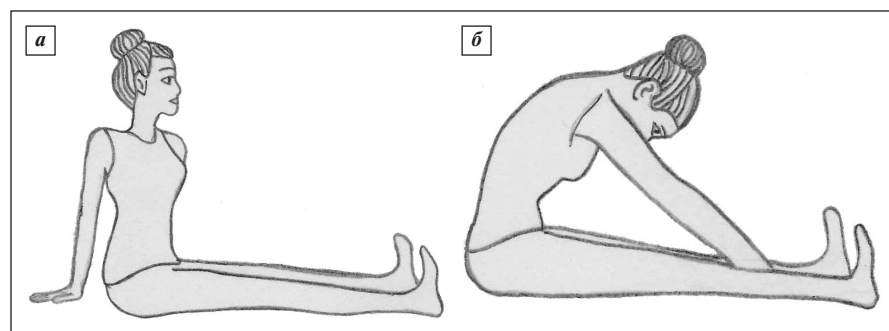


Рис. 3. Упражнение «складка».

а — исходное положение: сядьте на седалищные бугры, выпрямите спину и голову, плечи опущены, лопатки сведены; *б* — сделайте вдох. На выдохе медленно, позвонок за позвонком, наклонитесь вперед, сохраняя колени не согнутыми.

Продолжайте дышать. В данном положении задержитесь на 10 с.

На вдохе вернитесь в исходное положение. Повторите упражнение 5 раз

Fig. 3. “Fold” exercise.

а — starting position: sit on the ischial tuberosities, straighten your back and head, shoulders are lowered, shoulder blades are together; *б* — inhale. As you exhale, slowly lean the vertebra after vertebra, leaning forwards without bending your knees. Continue breathing. Remain in this position for 10 seconds.

Inhale and return to the starting position. Repeat the exercise 5 times

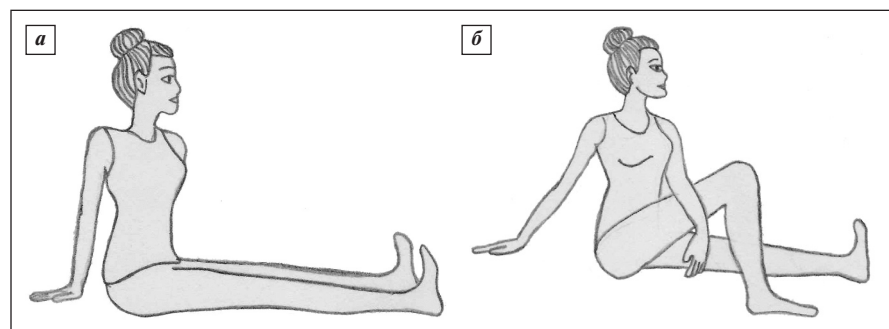


Рис. 4. Упражнение на растяжку квадратной мышцы поясницы.

а — исходное положение: сядьте на седалищные бугры, выпрямите спину и голову, плечи опущены, лопатки сведены; *б* — согните правую ногу в колене. На выдохе медленно поверните голову и туловище вправо, левую руку положите на бедро.

Вращение происходит в области поясницы. Лопатки сведены. Продолжайте дышать. В данном положении задержитесь на 10 с. Повторите упражнение в противоположную сторону. Выполните упражнение по 5 раз в каждую сторону

Fig. 4. Exercise for quadratus lumborum muscle stretching

а — starting position: sit on the ischial tuberosities, straighten your back and head, lower your shoulders, lower your shoulder blades; *б* — bend your right leg at the knee.

As you exhale, slowly turn your head and body to the right and place your left hand on your thigh. The twist is performed in the lower back. The shoulder blades are lowered. Continue to breathe. Stay in this position for 10 seconds. Repeat the exercise in the other direction. Perform the exercise 5 times in each direction

Все перечисленные методы лечения применялись одновременно, с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии препаратом Нимесил позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, тем самым повысив функциональную активность пациентки. У пациентки сформировались правильные представления о причинах боли, мотивация к выполнению лечебных упражнений и соблюдению медицинских рекомендаций по физической активности, эргономики и правильных поз

в течение дня. Лечебные упражнения, проводимые на первых занятиях по кинезиотерапии, были направлены на снижение напряжения с мышц спины методом растяжения мышц спины на шейном, грудном и поясничном уровне. К таким упражнениям относится упражнение «складка» (рис. 3). Также для пациентки были подобраны упражнения на расслабление определенных мышц, напряжение которых было выявлено при нейроортопедическом осмотре, например упражнение на растяжку квадратной мышцы поясницы (рис. 4). В дальнейшем в программу по кинезиотерапии были добавлены лечебные упражнения для укрепления глубоких мышц спины — упражнения по методу Пилатеса, например упражнение «Мостик с подъемом рук» (рис. 5).

Через 10 дней курсового приема препарата Нимесил и занятий по кинезиотерапии у пациентки уменьшилась интенсивность боли и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение интенсивности боли по ЧРШ с 7 до 2 баллов, улучшение двигательной активности по опроснику определения физической активности, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри с 54 до 20%. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии препаратом Нимесил пациентке стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. К 3-му месяцу лечения у пациентки регрессировала БНЧС, БШ и боль в межлопаточной области, повысилась работоспособность, число дней с ГБ уменьшилось до одного-двух в месяц. Нормализовалось эмоциональное состояние (по данным Шкалы тревоги Бека), улучшился сон. Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения, а ГБ не отмечалась. Пациентка продолжала ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике и вести активный образ жизни.

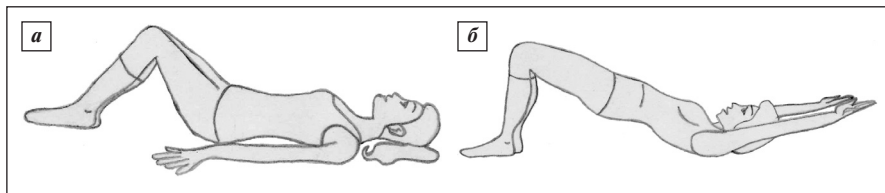


Рис. 5. Упражнение «мостик с подъемом рук».

а — исходное положение: лягте на спину, согните ноги, стопы разведите на ширину таза, таз в нейтральном положении, поясница прижата к твердой поверхности, шея и плечи расслаблены; б — на выдохе напрягите мышцы живота и тазового дна, затем медленно, позвонок за позвонком, поднимите таз, поясницу и среднюю часть спины до лопаток, выстраивая плечи, таз и колени в одну линию. На вдохе поднимите руки и заведите их за голову. На выдохе медленно вернитесь в исходное положение, сокращая мышцы живота, опуская спину вниз позвонок за позвонком. На вдохе верните руки в исходное положение. Повторите 10 раз

Fig. 5. “Bridge with raised hands” exercise.

а — starting position: lie on the back, bend the legs, spread the feet to the width of the pelvis, the pelvis in a neutral position, the lower back is pressed to the hard surface, the neck and shoulders are relaxed; б — while exhaling, tense the muscles of the abdomen and pelvic floor, then slowly, lift vertebra after vertebra, the pelvis, the lower back and the middle part of the back up to the shoulder blades, forming the shoulders, pelvis and knees in one line. As you inhale, raise your hands and bring them towards your head. As you exhale, slowly return to the starting position by tensing the abdominal muscles and lowering the back down vertebra by vertebra. As you inhale, bring your hands back to the starting position. Repeat 10 times

Обсуждение

В представленном наблюдении продемонстрирован эффективный подход к лечению пациентки с хронической скелетно-мышечной БНЧС, сочетанными болевыми синдромами других локализаций — хронической скелетно-мышечной БШ, эпизодической ГБН с вовлечением перикраниальных мышц, тревожно-астеническим синдромом и хронической инсомнией. Показано, что формирование у пациентки правильных представлений о причинах и факторах, поддерживающих боль, коррекция нарушений в образе жизни (низкой физической активности, длительных статических поз в течение дня) в сочетании с упражнениями по лечебной гимнастике, оптимальной фармакотерапией позволили относительно быстро и устойчиво справиться с болью, нормализовать сон и настроение.

До обращения в КНБ пациентке был поставлен ошибочный диагноз «остеохондроз позвоночника», а назначаемое лечение не давало устойчивого терапевтического эффекта, потому что предлагаемый ранее терапевтический подход не включал изменения в образе жизни, повышение физической активности пациентки. Из-за ошибочной диагностики и негативного опыта преодоления боли у пациентки сформировалось неправильное представление о причинах боли, методах лечения, а также развилась катастрофизация боли. Важно отметить, что ранее с пациенткой не проводилось образовательных бесед о необходимости физической активности в течение дня и об эффективности лечебных упражнений. Известно, что пациенты с хронической скелетно-мышечной БНЧС ограничивают свою активность в течение дня, предпочитают больше отдыхать и лежать, из-за чего боль усиливается, появляются детренированность скелетной

мускулатуры и повышенная утомляемость, что ведет к развитию кинезиофобии, которая наблюдалась у представленной пациентки [17–24]. У пациентки ранее не оценивались эмоциональное состояние и качество сна, не были диагностированы имеющиеся у нее тревожный синдром и инсомния — факторы хронизации БНЧС, поддерживающие «порочный круг боли» [17–24].

В лечении представленной пациентки применен комплексный подход, включающий кинезиотерапию и фармакотерапию. Кинезиотерапия — это эффективный нелекарственный метод лечения боли в спине, включающий не только лечебные упражнения, но и тренинг правильных поз, образовательные беседы, рекомендации по физической активности и эргономике, кинезиотейпирование [3, 15, 14]. Систематический обзор с метаанализом 2021 г., включивший 217 рандомизированных контролируемых исследований с 20 969 участниками, показал высокую эффективность гимнастики по

методу Пилатеса, гимнастики МакКензи, восстановительной функциональной гимнастики и упражнений на растяжение (стрейчинг) в отношении снижения интенсивности боли и повышения функциональной активности пациентов с ХБНЧС [25]. Исследование 2023 г. с участием 36 пациентов с ХБНЧС показало, что пилатес не только снижает интенсивность боли, но также эффективен в отношении снижения тревоги и депрессии [26]. Пилатес доказал свою эффективность в отношении снижения катастрофизации боли и кинезиофобии у пациентов с ХБНЧС [27]. Опубликовано описание серии случаев, свидетельствующее об эффективности пилатеса в лечении ГБН. Пилатес улучшает качество жизни и повышает работоспособность пациентов с ГБН, оказывает положительное влияние на эмоциональный фон и снижает инвалидизацию при сочетанной БШ [28]. Исследование эффективности упражнений на сгибание шеи, в которых задействованы глубокие мышцы шеи, показало, что регулярные занятия снижают напряжение подзатылочных мышц, уменьшают частоту ГБ, улучшают сон, качество жизни и повседневную активность пациентов с ГБН [29].

В КНБ для пациентки был составлен индивидуальный комплекс лечебных упражнений с учетом ее нейроортопедического статуса. Были выбраны упражнения по методу стрейчинга, направленные на расслабление глубоких мышц спины: мышц, выпрямляющих позвоночник (подвздошно-реберной мышцы, длинной мышцы, остистой мышцы), квадратной мышцы поясницы, многораздельной мышцы, полустистой мышцы (головы, шеи, груди). Для укрепления глубоких мышц спины были выбраны упражнения по методу Пилатеса. Данные упражнения обеспечивают активацию и стабилизацию мышц кора. Мышцы, выпрямляющие позвоночник, и многораздельная мышца (основная

масса которой развита в поясничном отделе) относятся к локальным стабилизаторам мышц кора и играют важную роль в статической и динамической стабильности мышц позвоночника [25–28].

Согласно российским рекомендациям и обзорам 15 зарубежных руководств, препаратами выбора при ХБНЧС являются НПВП [1, 30]. В лечении пациентки О. применялся препарат Нимесил (нимесулид). Нимесил – это НПВП, который эффективен для лечения всех имеющихся у пациента болевых синдромов: БНЧС, БШ, а также для купирования ГБН [31]. Нимесулид зарегистрирован более чем в 50 странах мира, широко применяется в зарубежной и российской неврологической практике и относится к числу самых назначаемых и безопасных препаратов для лечения скелетно-мышечной боли. Он выпускается в форме таблеток и гранул для приготовления суспензии и назначается в терапевтической дозе по 100 мг 2 раза в день на 7–14 дней. Продолжительность приема зависит от скорости и устойчивости снижения интенсивности болевого синдрома и увеличения функциональной активности пациента на фоне лечения. По степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) нимесулид относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2 [32]. В исследованиях *in vivo* при применении нимесулида в терапевтической дозе было продемонстрировано значительное снижение концентрации простагландина E_2 в плазме крови [33]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим риском развития язв, кровотечений и других осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [34]. Анализ 10 608 случаев не-

желательных явлений при применении НПВП по результатам популяционного исследования, проведенного в Италии, показал, что неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нимесулида развивались в только в 10,4% случаев, что значительно меньше, чем при приеме других НПВП [35].

Безусловно актуальной остается задача широкого обучения неврологов и терапевтов принципам диагностики и ведения пациентов с хронической болью [17–24]. Для повышения качества оказания медицинской помощи таким пациентам необходимо создание в нашей стране государственных специализированных центров боли.

Заключение

Таким образом, формирование у пациента правильных представлений о причинах и факторах, поддерживающих боль, коррекция нарушений в образе жизни (низкой физической активности, длительных статических поз в течение дня) в сочетании с упражнениями по лечебной гимнастике, оптимальной и безопасной фармакотерапией (нимесулид в течение 10 дней в начале лечения) позволили относительно быстро и устойчиво справиться с болью, нормализовать сон и настроение пациентки. Важно отметить, что значимое снижение боли и повышение функциональной активности отмечалось уже через 10 дней от начала лечения, полный регресс скелетно-мышечной боли в спине и шее произошел через 3 мес лечения, а наблюдение за пациенткой в течение 6 мес показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, et al. Prevalence of and factors associated with low Back pain, thoracic spine pain and neck pain in Bashkortostan, Russia: the Ural Eye and Medical Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Feb 1;21(1):64. doi: 10.1186/s12891-020-3080-4
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
4. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
5. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
6. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874. Epub 2015 Oct 20.
7. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, et al. Increased pain sensitivity with migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018;22(5):904–14. doi: 10.1002/ejp.1176. Epub 2018 Jan 19.
8. Yoon MS, Manack A, Schramm S, et al. Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium study. *Pain*. 2013 Mar;154(3):484–92. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.010. Epub 2012 Dec 28.
9. Miranda H, Viikari-Juntura E, Punnett L, Riihimäki H. Occupational loading, health behavior and sleep disturbance as predictors of low-back pain. *Scand J Work Environ Health*. 2008 Dec;34(6):411–9. doi: 10.5271/sjweh.1290
10. Осипова ВВ. Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):57–64. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200175
11. [Osipova VV. Tension type headache diagnosis and treatment in general practitioner outpatient practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):57–64. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200175 (In Russ.)].
12. Hong JH, Kim HD, Shin HH, Huh B. Assessment of depression, anxiety, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic low back pain in Korea. *Korean J Anesthesiol*. 2014 Jun;66(6):444–50. doi: 10.4097/kjae.2014.66.6.444. Epub 2014 Jun 26.
13. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0165316. doi: 10.1371/journal.pone.0165316
14. Полуэктов МГ, Шувихина НА, Ламкова ИА. Взаимоотношения боли и сна в клинической практике. *РМЖ*. 2019;(9):56–60. Доступно по ссылке: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/da9/56-60.pdf>
15. [Poluektov MG, Shuvakhina NA, Lamkova IA. Association of pain and sleep in clinical practice. *RMJ*. 2019;(9):56–60. Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/da9/56-60.pdf> (In Russ.)].

12. Hodges PW, Danneels L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019 Jun;49(6):464-76. doi: 10.2519/jospt.2019.8827
13. Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.).* 2016;(2):41-51. Доступно по ссылке: <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>.
14. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, 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. Available at: <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf> (In Russ.).
15. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010 Nov;17(11):1318-25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
16. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4-12. doi:10.14412/2074-27112023-5-4-12
17. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.).
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
19. Головачева ВА, Головачева АА. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций. *Медицинский Совет.* 2024;(3):108-16. doi: 10.21518/ms2024-139
20. Golovacheva VA, Golovacheva AA. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(3):108-16. doi: 10.21518/ms2024-139 (In Russ.).
21. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109
22. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 (In Russ.).
23. Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли.* 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157
24. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157 (In Russ.).
25. Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68
26. Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal.* 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.).
27. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94
28. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.).
29. Головачева АА, Головачева ВА. Типичная тактика ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине и головной болью напряжения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(5):9-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-9-16
30. Golovacheva AA, Golovacheva VA. Typical tactics of treatment of patients with chronic non-specific back pain and tension-type headaches. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(5):9-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-9-16 (In Russ.).
31. Головачева АА, Головачева ВА. Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52
32. Golovacheva AA, Golovacheva VA. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52 (In Russ.).
33. Головачева АА, Головачева ВА, Фатеева ТГ. Эффективность кинезиотерапии при головной боли напряжения и хронической неспецифической боли в спине: проспективное рандомизированное исследование. *Медицинский Совет.* 2024;(22):72-9. doi: 10.21518/ms2024-525
34. Golovacheva AA, Golovacheva VA, Fateeva TG. Effectiveness of kinesiotherapy for tension-type headache and chronic non-specific back pain: A prospective randomized study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(22):72-9. doi: 10.21518/ms2024-525 (In Russ.).
35. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother.* 2021 Oct;67(4):252-62. doi: 10.1016/j.jphys.2021.09.004. Epub 2021 Sep 16.
36. Amaral S, Passaro AC, Casarotto RA. Effect of the association of continuous short-wave diathermy and Pilates-based exercises on pain, depression, and anxiety in chronic non-specific low back pain: a randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res.* 2023 Mar 17;56:e12338. doi: 10.1590/1414-431X2023e12338
37. Wood L, Bejarano G, Csiernik B, et al. Pain catastrophising and kinesiophobia mediate pain and physical function improvements with Pilates exercise in chronic low back pain: a mediation analysis of a randomised controlled trial. *J Physiother.* 2023 Jul;69(3):168-74. doi: 10.1016/j.jphys.2023.05.008. Epub 2023 Jun 3.
38. Leite A, Matignon A, Marlot L, et al. The Impact of Clinical Pilates Exercises on Tension-Type Headaches: A Case Series. *Behav Sci (Basel).* 2023 Jan 27;13(2):105. doi: 10.3390/bs13020105
39. Choi W. Effect of 4 Weeks of Cervical Deep Muscle Flexion Exercise on Headache and Sleep Disorder in Patients with Tension Headache and Forward Head Posture. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 25;18(7):3410. doi: 10.3390/ijerph18073410
40. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.

31. Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):100-3. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/nimesulid-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya> [Kotova OV, Akarachkova ES. Nimesulide: efficacy and safety. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):100-3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nimesulid-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya> (In Russ.)].
32. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563-8. doi: 10.1073/pnas.96.13.7563. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 17;96(17):9666.
33. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut*. 2001 Mar;48(3):339-46. doi: 10.1136/gut.48.3.339
34. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47-71. doi: 10.2147/dhps.s4334. Epub 2009 Oct 28.
35. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

16.01.2025 / 11.03.2025 / 12.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Психоневрологическая дилемма диагностики транзиторной амнезии. Случай 36-летней Татьяны



Менделевич В.Д., Нестерина М.К.

Кафедра психиатрии и медицинской психологии

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Волкова, 80

В статье описан случай 36-летней Татьяны, в клинической картине заболевания которой наблюдался эпизод транзиторной амнезии длительностью менее суток без каких бы то ни было иных признаков психических и неврологических расстройств. Пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар, где была дезориентирована в месте, времени и частично в собственной личности. Наблюдалось острое начало и резкое окончание амнестического синдрома, не связанное с психической травматизацией. Особое внимание уделено дифференциации амнестического синдрома и деперсонализации в рамках феномена «автобиографической амнезии». По диагностическим критериям описанный случай не соответствовал параметрам ни транзиторной глобальной амнезии, ни диссоциативной амнезии. В статье приводится обзор современной литературы и анализ клинического случая. Отмечается, что рутинное психопатологическое обследование исключает из круга дифференциации транзиторную глобальную амнезию, что может сказываться на точности диагностики.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия; диссоциативная амнезия; деперсонализация; автобиографическая амнезия; психоневрологическая диагностическая дилемма.

Контакты: Владимир Давыдович Менделевич; mendelevich_vl@mail.ru

Для ссылки: Менделевич ВД, Нестерина МК. Психоневрологическая дилемма диагностики транзиторной амнезии. Случай 36-летней Татьяны. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):63–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-63-70

Psychoneurological dilemma of diagnosis of transient amnesia. The case of 36-year-old Tatyana

Mendelevich V.D., Nesterina M.K.

*Department of Psychiatry and Medical Psychology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
80, Volkova St., Kazan 420012, Russia*

The article describes the case of 36-year-old Tatyana, whose clinical case was characterized by an episode of transient amnesia lasting less than a day, without other signs of mental and neurological disorders. The patient was admitted to a psychiatric hospital where she was disorientated in place, time and partly in her own personality. There was an acute onset and an abrupt end to the amnestic syndrome, which was not due to mental trauma. Particular attention is paid to the distinction between amnesic syndrome and depersonalization in the context of the phenomenon of “autobiographical amnesia”. According to the diagnostic criteria, the case in question did not meet the parameters of either transient global amnesia or dissociative amnesia. The article provides an overview of modern literature and an analysis of clinical case. It is pointed out that routine psychopathological examination excludes transient global amnesia from differential diagnosis, which may affect the accuracy of the diagnosis.

Keywords: transient global amnesia; dissociative amnesia; depersonalisation; autobiographical amnesia; psychoneurological diagnostic dilemma.

Contact: Vladimir Davydovich Mendelevich; mendelevich_vl@mail.ru

For reference: Mendelevich VD, Nesterina MK. Psychoneurological dilemma of diagnosis of transient amnesia. The case of 36-year-old Tatyana. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):63–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-63-70

Тенденцией последних лет является то, что часть традиционных психопатологических симптомов и расстройств становятся неотъемлемой частью неврологии [1–3]. Из психиатрии в неврологию «перекочевали» такие феномены, как деменция, когнитивные расстройства, эпилепсия. Неврологи стали активно заниматься проблемами пациентов с тревожными, депрессивными, диссоциативными расстройствами [3]. При этом научный взгляд психиатров

и неврологов на этиопатогенез одних и тех же клинических феноменов может кардинально различаться, что способно приводить к ошибочной диагностике и неадекватной терапевтической тактике.

В ряду клинических феноменов, имеющих неоднозначную и противоречивую оценку среди неврологов и психиатров, выделяется феномен *транзиторной амнезии*. Он подразумевает внезапную для человека утрату памяти

на текущие и прошлые события без признаков расстройства сознания, нарушение ориентировки в месте, времени и иногда в собственной личности длительностью не более суток с быстрым полным восстановлением когнитивного функционирования. В неврологии он называется транзиторной глобальной амнезией (ТГА) и трактуется как результат ишемии гиппокампа, связанной с нарушениями венозного оттока [4–14], а в психиатрии — как диссоциативная (психогенная, функциональная) амнезия (ДА) вследствие воздействия значимых психологических травм [15–23]. Парадокс заключается в том, что в рамках психиатрической диагностики на практике ТГА исключается из круга дифференциальной диагностики амнестических расстройств и ишемический («органический») механизм не берется в расчет. Кроме того, ТГА практически не упоминается в тезаурусах психопатологических симптомов и синдромов, что полностью выводит данный феномен за скобки рутинного психопатологического анализа [24]. Можно утверждать, что для психиатров фактически все случаи транзиторной (пароксизмальной, преходящей) амнезии — это диссоциативная симптоматика.

При этом ДА до сих пор относится к «загадочным и противоречивым психическим расстройствам» [17], а по мнению I. Mangiulli и соавт. [25], считается «крайне неоднозначным явлением», существование которого «связано с верой в его существование», а не с клинической реальностью. Несмотря на неоднозначность трактовок этого феномена, в последние годы регистрируется существенный рост диагностики ДА [23], который некоторые авторы считают артефактом и связывают с «психиатрической модой», а не с истинным увеличением заболеваемости [26].

Приведенный ниже клинический случай Татьяны П. позволяет привлечь внимание психиатров к проблеме пароксизмальных амнестических расстройств и расширить круг заболеваний для более точной дифференциальной диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациентка Татьяна П., 36 лет. В психиатрический стационар поступила 21.11.2024 впервые в жизни в сопровождении сотрудников скорой медицинской помощи. Медики были вызваны в отделение полиции, куда Татьяна обратилась за помощью в связи с тем, что при выходе из торгового центра не смогла понять, куда ей следует идти, где ее дом и где она находится. В приемном покое психиатрической больницы жалоб на состояние здоровья не предъявляла, была растеряна и не могла сообщить о себе какие-либо сведения.

Анамнез жизни. В связи с психическим состоянием сбор жалоб и анамнеза при поступлении был затруднен. Анамнез удалось получить позднее (через сутки) со слов самой пациентки, а затем ее мужа и сестры. Наследственность не отягощена. Родилась в одном из северных городов России старшим ребенком в семье. Росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 21 года вместе с младшей сестрой переехала в один из городов в центральной России. Поступила в техникум по специальности повар-кондитер, получила среднее профессиональное образование, параллельно обучалась на автомеханика и получила водительское удостоверение. В процессе учебы была активисткой, занималась творческой деятельностью, участвовала в выступлениях агитбригад, была организатором разнообразных мероприятий. В 2010 г. на время кани-

кул вернулась в родной город, где подрабатывала таксистом. Там познакомилась с будущим мужем. После каникул возвратилась домой, а жених остался работать в другом городе. Отношения оставались добрыми, изредка летали друг к другу в гости. В 2012 г. переехала к мужу, оформили брак. В 2019 г. ушла в декретный отпуск, родила дочь. В конце 2021 г. забеременела второй раз, произошло «замирание плода». В начале 2022 г. вновь забеременела и на 28-й неделе беременности вместе со старшей дочерью без мужа переехала к сестре в город, объясняя это тем, что «мужу проще было обеспечивать нас дистанционно». Там родила сына, муж приехал через два года. Последние пять лет не работает, находится в декретном отпуске. Имеет троих детей: дочь 5 лет, сына 3 лет и младшую 1,5-месячную дочь (роды за полтора месяца до госпитализации в психиатрический стационар).

В августе 2024 г. Татьяна была напугана тем, что взорвался соседний с местом ее проживания дом, в связи с чем было принято решение переехать в другой город, «подальше от боевых действий». Выбор пал на один из городов Поволжья. На момент переезда Татьяна была на последнем месяце беременности, через неделю после переезда родила дочь. Спустя несколько недель муж уехал, чтобы завершить дела по работе, взяв с собой старшую дочь.

Анамнез заболевания. Со слов мужа и сестры, психическое состояние Татьяны изменилось за неделю-две до госпитализации. Она стала ежедневно звонить супругу по видеосвязи, показывала младенца и трехлетнего сына, но жаловалась на то, что ей «грустно, тяжело», что «у сына кризисный возраст». Сообщала, что чувствует себя спокойнее, только когда муж на связи. Звонила сестре, говорила, что периодически «забывала», как приготовить еду, — «что-то со мной не так». В течение трех дней до госпитализации жаловалась на проблемы с памятью: «У меня сбои, иду в магазин, забываю, что надо купить, что приготовить детям...» В день госпитализации в пять утра позвонила мужу, была беспокойной, тревожной, в панике говорила: «Не могу уснуть, мне плохо, страшно, не понимаю, что происходит». Не могла вспомнить, откуда у нее в руках новый телефон, где и за какие деньги его приобрела. Сообщила, что последние три дня практически не спала. Через 5–6 ч муж позвонил ей по видеосвязи, но она уже находилась в полицейском участке.

Со слов окружающих, была обнаружена в продуктовом магазине, где вела себя «очень странно». Выйдя на улицу, не могла понять, в какую сторону ей идти домой. Обратилась за советом к прохожему, который рекомендовал зайти в полицейский участок. В отделении полиции Татьяна была растеряна, не могла понять, где она находится, не могла вспомнить свое имя, есть ли у нее дети, не сумела разблокировать телефон, поскольку не могла вспомнить пароль. После того как удалось это сделать, сотрудники созвонились с ее мужем. В беседе по видеосвязи не узнала ни мужа, ни дочь. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в приемное отделение психиатрической больницы.

В приемном отделении. Ориентировка во всех видах при поступлении была затруднена, не сообщала своего имени, не называла текущую дату, время верно определяла по настенным часам, время года — косвенно по погоде за окном («наверное, осень...»), местонахождение — «медицинское учреждение» — называла после указания врачом на белый халат. Внешний вид был неопрятным, волосы ярко-розового цвета, растрепаны. Во время беседы была двигательнo спокойна, отчужден-

на, сидела в однообразной позе, смотрела в одну точку отстраненным взглядом. Выражение лица было озадаченным, мимика скудная. Речь достаточной громкости, монотонная, на поставленные вопросы отвечала односложно после паузы, наблюдались мнестические нарушения: «Как вас зовут?» — «Не знаю, сказали, что Татьяна...» — «У вас есть дети?» — «Говорили, что есть...» — «Вы кормите грудью?» — «Видимо, да...» («осматривала следы от грудного молока на одежде»). — «Вам сколько лет?» — «Не помню...» — «Вы какого пола?» — «Женского...». Терялась, не помнила о происходившем накануне, не давала никаких сведений о семье, образовании и психическом состоянии. Эмоционально была «притуплена».

Диагноз при поступлении: F53.9. Послеродовое психическое расстройство неуточненное, амнестический синдром. Лекарственных назначений не сделано.

Психический статус (на следующее утро после госпитализации). Проявляет инициативу в беседе, абсолютно критична к перенесенному накануне, оживленно сообщает о возвращении памяти на все события, полностью называет свое имя, отчество, фамилию, дает анамнестические и автобиографические сведения («Я помню абсолютно все, что произошло вчера, как с вами разговаривала, пыталась в голове зацепиться за хоть какие-нибудь мысли, но не могла, был просто шум...»). Сообщает, что в час ночи «автоматически сцедилась, далее отключилась», спала без пробуждений, проснулась около шести утра с полным осознанием происходящего. Ориентировка во всех видах верная. Внешне опрятна. Выглядит значительно более обеспокоенной, тревожной, чем накануне, с волнением спрашивает, с чем могло быть связано произошедшее. Отрицала наличие конкретной стрессовой ситуации, предшествовавшей событиям, упоминала лишь о «накопленном стрессе». Высказывала переживания за детей, желание быть с ними, однако понимала необходимость обследования в больнице («Мне нужно понять причину, чтобы такого больше не повторилось, иначе я могу стать опасной для своих детей»). Мышление в нормальном темпе, последовательное. Нарушений интеллектуально-мнестических способностей выявлено не было. Психопродуктивную симптоматику отрицала, поведением не демонстрировала. Сообщала, что до случившегося выраженных переживаний, усталости не ощущала, жила «по режиму», скучала по мужу, не была склонна к беспокойству и тревоге, всегда была бодрой, общительной, активной, социально открытой, целеустремленной. Описывала, что в конце октября оформила кредит и взяла новый телефон, тогда «случился первый провал памяти», осознала свои действия «буквально через две недели», планировала вернуть телефон, но в магазине получила отказ. Боялась сообщить об этом мужу, рассказала лишь спустя неделю, «он поддержал, сказал, что справимся, разберемся, успокаивал...». Во время беседы объективных признаков тревоги не выявлялось. В отделении была спокойной, помогала пациенткам и персоналу. Настроение было ровным. Жалоб не высказывала. На 8-й день нахождения в стационаре Татьяна была представлена на клинический разбор.

Психический статус (при клиническом разборе). В аудиторию вошла уверенным шагом, не демонстрируя признаков стеснения в присутствии десятков врачей. Речь грамотная, последовательная, с адекватным интонированием. Во время беседы проявляла заинтересованность и говорила, что сама бы хотела понять, почему у нее возник «сбой в работе мозга» и не повторится ли это в будущем. При этом была спокойна, синтонна, серьезна. Искренне благодарила врачей за помощь

и желание разобраться в причинах ее психического состояния. Для этого старалась подробно вспоминать события прошедших дней и особенно периода «сбоя работы мозга». Относилась к перенесенному с полной критичностью, считала, что это была кратковременная болезнь. Досконально помнила все подробности «того дня». Старалась быть откровенной и рассказывала о событиях, которые казались ей постыдными. В частности, рассказала, что за полтора месяца до этого совершила неоправданную покупку дорогого мобильного телефона, взяв для этого кредит в 146 тыс. рублей. Утверждала, что осознала свою ошибку через две недели после покупки, пыталась безуспешно вернуть телефон в магазин. Свой опрометчивый поступок назвала «первым провалом памяти». Не могла объяснить его мотивы и причины, по которым утаила от мужа столь дорогостоящую покупку. Категорически отрицала наличие какой-либо острой стрессовой ситуации, которая могла предшествовать «сбою работы мозга». Обращала внимание на то, что за последние месяцы накопились повседневные стрессы (переезд в другой город, сложности с устройством ребенка в детский сад, рождение другого ребенка, необходимость вести хозяйство при отсутствии помощи со стороны родственников, болезнь любимой кошки). В процессе беседы никакой психопатологической симптоматики не выявлялось.

Заключение психолога. Неустойчивость внимания, выраженность ассоциативной инертности, феномен привлечения слабых признаков при достаточном уровне интеллектуальных возможностей, продуктивности запоминания у личности с сочетанием черт ранимости и эмотивности со стеническими тенденциями, гиперкомпенсаторными ригидными установками, в состоянии повышенной тревожности при стремлении к самоконтролю.

МРТ головного мозга (на 9-й день после перенесенного расстройства). Данных, свидетельствующих о наличии острых ишемических изменений, объемных образований, очаговых изменений, метастазов в веществе головного мозга достоверно на момент исследования не получено. Легкое расширение периваскулярных пространств Вирхова—Робина 1-го и 2-го типа. Косвенные МР-признаки внутричерепной гипертензии.

МР-ангиография. По данным МР-ангиографии артериовенозных мальформаций, аневризматических расширений, аномалий развития, локальных сужений интракраниальных артерий головного мозга не выявлено. Артериальный круг большого мозга разомкнут, вариант развития. Легкая асимметрия интракраниальных сегментов позвоночных артерий ($D>S$).

МР-венография. При МР-венографии патологического расширения вен головного мозга не выявлено. МР-картина умеренной асимметрии кровотока по ветвям поперечного синуса ($D>S$). МР-картина умеренной асимметрии кровотока по сигмовидным синусам и яремным венам ($D>S$).

Электроэнцефалография. Биоэлектрическая активность головного мозга в пределах возрастной нормы. Легкие общемозговые изменения с тенденцией к десинхронизации. Очаговой медленноволновой и эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Обсуждение

Представленный клинический случай следует признать редким явлением для психиатрической, но не для неврологической практики. Обычно таких пациентов достав-

ляют в неврологические отделения с подозрением на инсульт. В психиатрические стационары пациенты с амнестическими расстройствами попадают в случаях сочетания грубых когнитивных нарушений с расстройствами сознания или неадекватным поведением. Как показывает анализ клинической картины заболевания Татьяны, ее психическое состояние изменилось остро и ему не предшествовали никакие очевидные психические травмы или соматические недуги. Со слов родственников, за два-три дня до эпизода мнестических нарушений Татьяна жаловалась на растерянность, на невозможность вспомнить, как выполнять бытовые и привычные дела. В эти дни она находилась в тревожном состоянии, часто звонила мужу, сон был нарушен. Однако продолжала заботиться о детях, ходила в магазин, возила кошку к ветеринару. Нарушения памяти и ориентации в месте и времени развились у нее крайне быстро в один из дней в утренние часы. Основными эмоциями были растерянность и озадаченность. Выраженной тревоги и беспокойства не наблюдалось, хотя пациентка говорила, что боялась не суметь найти дорогу домой, в связи с чем обратилась в отдел полиции. В этот период не отмечалось ни головных болей, ни головокружения, ни других соматических отклонений. Татьяна жаловалась только на «шум в голове». При поступлении в психиатрический стационар врачи не смогли вступить с ней в продуктивный контакт, поскольку пациентка была растеряна («безучастна»), дезориентирована в месте, времени и частично в собственной личности. Признаков расстройств сознания не обнаруживалось, как и бредовых идей или галлюцинаций. Мнестические нарушения одномоментно исчезли после пробуждения на следующее утро и в дальнейшем на протяжении полуторанеделного наблюдения не возобновлялись. Татьяна оставалась адекватной, но несколько обеспокоенной перенесенным эпизодом и разлукой с детьми.

Таким образом, выявленная у пациентки транзиторная амнезия длилась менее суток (если это была амнезия). Обращает на себя внимание тот факт, что по восстановлению психического состояния пациентка была полностью критичной, помнила все детали «сбоя работы мозга», а также периоды до и после него. Перед психиатрами встал вопрос об оценке этиопатогенеза наблюдавшейся транзиторной амнезии. При поступлении предполагалось, что к расстройству могли привести послеродовой период и лактация. Однако описанное состояние не совпадало с диагностическими критериями послеродовых психических и поведенческих расстройств — ни по временному параметру, ни по психопатологической симптоматике. Вследствие этого дифференциальная диагностика должна была включать два расстройства — **диссоциативную амнезию** и **транзиторную глобальную амнезию**. Известно, что ДА характеризуется острой утратой памяти обычно на серьезные психотравмирующие события, непосредственно предшествующие изменению психического состояния, с нарушением ориентировки в месте, времени и нередко в собственной личности с элементами так называемой автобиографической амнезии и длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев. Кроме того, ДА нередко сочетается с диссоциативной фугой и трансами. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) основной особенностью ДА является «потеря памяти о важных недавних

событиях, не связанная с органическим психическим расстройством и представленная столь обширно, чтобы его можно было бы объяснить обычной забывчивостью или усталостью. ДА обычно сосредоточена на травмирующих событиях, таких как несчастные случаи или неожиданные происшествия, утраты. Полная и генерализованная амнезия встречается редко, являясь частью диссоциативной фуги» (F44.1) [27].

Как показывает анализ изменений психического состояния пациентки Татьяны, во-первых, мнестическим нарушениям не предшествовала никакая острая и значимая психотравма, во-вторых, обнаруженные у нее психопатологические изменения длились менее суток. Таким образом, у диагностов не было полноценных оснований утверждать, что она перенесла эпизод ДА.

Другой возможной трактовкой появления мнестических нарушений у пациентки можно было считать какую-либо органическую причину, в частности ишемию гиппокампа, определяющую диагностику ТГА. Данный диагноз включен в неврологический раздел МКБ-11 (MB21.12) и подразумевает наличие следующих диагностических признаков: 1) неожиданная (острая) утрата памяти и ориентации в месте и времени (но не в собственной личности); 2) антероградная амнезия; 3) длительность не более 24 ч [28]. Признаки анализируемого случая по большинству параметров не совпадали с перечисленными диагностическими критериями: у пациентки отсутствовала антероградная амнезия, обнаруживались нестойкие и неочевидные нарушения ориентации в собственной личности, но имелось совпадение по продолжительности амнестического эпизода. Для клинической дифференциации ДА и ТГА предложены различные критерии (см. таблицу) [29–31].

Дифференциально-диагностические критерии ДА и ТГА

Differential diagnostic criteria of dissociative amnesia (DA) and transient global amnesia (TGA)

Критерий	ДА	ТГА
Длительность	Недели, месяцы	24 ч
Психотравма	Острая, значимая	Не имеет значения
Аффект	Растерянность, безучастность, тревога	Тревога, растерянность
Преморбид	Гистрионический	Не имеет значения
Амнезия периода	Частичная или ее отсутствие	Полная
Возраст манифестации, годы	20–40	50–70
Расстройство сознания	Может быть	Нетипично
Хронобиология	Нет закономерностей	Утренние или вечерние часы
Роль инсомнии	Не определяется	Высокая

Таким образом, психическое состояние пациентки Татьяны по части критериев совпадало с диагностически значимыми критериями ДА, а по части — с ТГА. Наиболее дискуссионным моментом является необходимость обнаружения в анамнезе пациентов с ДА острых психических травм. Несмотря на то что данный критерий считается диагностически значимым, многие авторы утверждают, что в подавляющем большинстве случаев функциональных (диссоциативных) расстройств не удается найти связь между психологически значимым стрессом и манифестацией расстройства [32].

В последние годы в научной литературе все чаще высказывается точка зрения о том, что взаимосвязь между диссоциативными расстройствами и психической травмой не является доказанной и очевидной [33]. «Модель травмы», исходящая из убеждения, что диссоциация — это психобиологическое состояние или черта, выполняющая защитную функцию в условиях воздействия на человека травматического или подавляющего переживания, признана устаревшей и не подтвердившей свою состоятельность в корректных научных исследованиях [34, 35]. В ряде работ подтверждается значимость детских психотравм в происхождении диссоциативных расстройств [35–38], однако у Татьяны в анамнезе не обнаруживалось никаких травмирующих событий. В области так называемой «функциональной неврологии» идея этиопатогенетической связи психотравм с развитием функциональных неврологических расстройств (ФНР) завоевывает все больше сторонников. Так, S. Paredes-Echeverri и соавт. [39] обращают внимание на тот факт, что люди с ФНР сообщают о примерно трехкратном увеличении количества неблагоприятных жизненных переживаний по сравнению со здоровыми людьми. При этом понятно, что самоотчеты о травматическом опыте носят субъективный характер и не могут признаваться однозначными. Иную точку зрения на проблему связи психотравм и ФНР высказывает S. Aybek [40]. Она утверждает, что модель травмы, выступающей в качестве причины, не выдерживает критики и от термина «психогенный», предполагающего, что происхождение следует искать в психологических

факторах, следует отказаться. На основании современных данных сделан вывод о необходимости снижения значимости психологических факторов в развитии ФНР, что нашло отражение в новом определении ФНР в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5), которое еще в 2013 г. удалило критерии «наличие психологического фактора» из диагностических критериев ФНР (диссоциативных расстройств). И если из DSM-5 критерии психотравмы для данной группы расстройств исключены, то для психиатров, работающих по МКБ, они продолжают оставаться актуальными [24]. Возникает логичный вопрос: если не психотравма, то что в таком случае вызывает функциональные (диссоциативные, конверсионные) расстройства? До настоящего времени ответ на этот вопрос не найден. Однако, по мнению S. Taib и соавт. [22], у пациентов с ДА наблюдаются значительные префронтально-височно-лимбические нарушения по данным нейровизуализации.

Если в генезе ФНР роль психотравмы оценивается современными исследователями как дискуссионная, то в отношении связи психической травматизации и ДА специалисты высказываются достаточно однозначно — связь существует [41–44]. Утверждается, что при ДА пациент не пытается вспомнить некоторые травмирующие эпизоды из его жизни, поскольку подразумевается, что он не имеет желания решать эти вопросы [45]. Основной теоретической проблемой становится проблема достоверной оценки клинического феномена как амнестического, а не, к примеру, обусловленного симуляцией или деперсонализацией (диссоциативной, бредовой или какой-либо иной). Поведение Татьяны в день «сбоя мозга», жалобы на невозможность понять, где она находится, трудности с тем, чтобы сообщить паспортные данные, а также полная критичность и последующее сохранение памяти на «эпизод амнезии» можно теоретически рассматривать как деперсонализацию. Однако деперсонализация не должна сопровождаться полной утратой ориентации в собственной личности и носить пароксизмальный характер. Другой дифференциально-диагностиче-

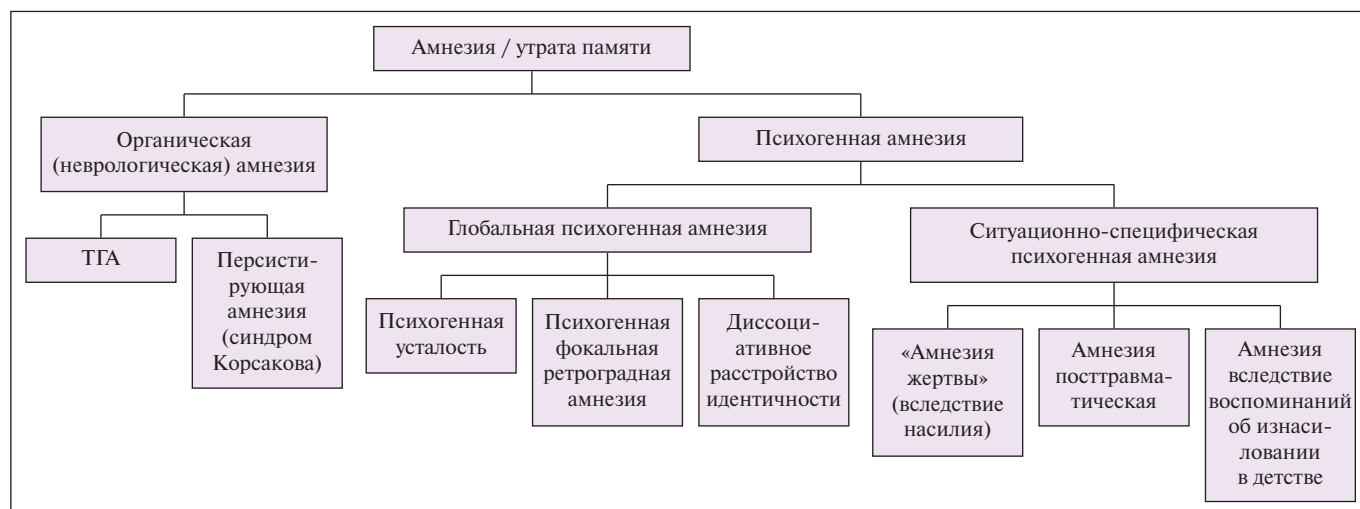


Рис. 1. Диагностический алгоритм для синдрома транзиторной амнезии [23]

Fig. 1. Diagnostic algorithm for transient amnesia syndrome [23]

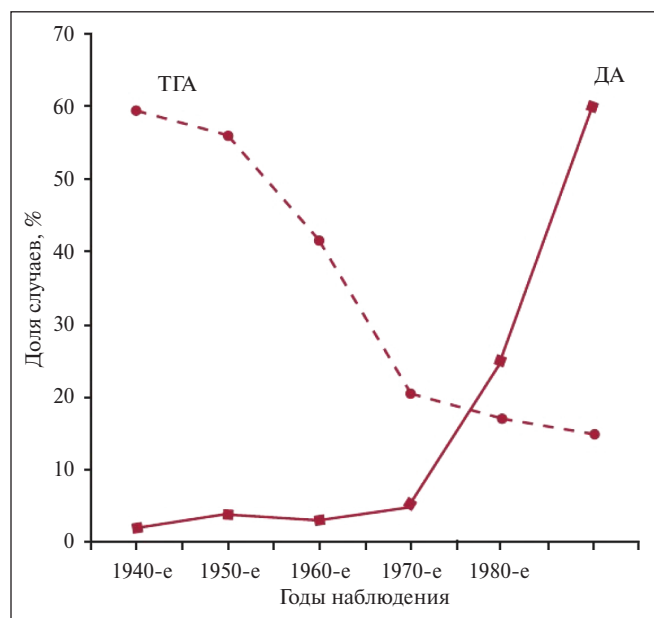


Рис. 2. Динамика выявления ТГА и ДА [4]
Fig. 2. The dynamics of DA and TGA detection [4]

ской опцией мог бы стать синдром псевдодеменции, поскольку внешне поведение пациентки носило нелепый характер. Известно, что в рамках диссоциативной псевдодеменции в клинической картине расстройства должны быть представлены симптомы мимоговорения, пуэрилизма, которых не наблюдалось у пациентки Татьяны.

Отдельной темой в ракурсе обсуждаемого клинического случая является тема «автобиографической амнезии» [46–49]. Некоторые исследователи данного явления убеждены, что этот феномен является частью и проявлением ДА [46, 47]. Другие утверждают, что он относится не к мнестическим нарушениям, а к деперсонализации в рамках «латентной шизофрении» [48, 49]. В клинической картине за-

болевания пациентки Татьяны присутствовали признаки «автобиографической амнезии», однако, в отличие от классического описания данного феномена, у нее он оказался преходящим и самостоятельно купировался в течение суток. Кроме того, никаких признаков расстройств мышления или восприятия, типичных для расстройств шизофренического спектра, у пациентки не наблюдалось.

В настоящее время предлагается следующий диагностический алгоритм синдрома транзиторной амнезии (рис. 1) [23].

Немаловажной теоретической проблемой оценки синдрома транзиторной амнезии остается психоневрологическая дилемма, суть которой заключается в том, что неврологи при обнаружении пароксизмальных мнестических расстройств ориентированы на поиск органической причины («нейромания»), а психиатры — на выявление психогенной («нейрофобия») [50]. Вследствие этого статистика по заболеваемости и распространенности такой патологии имеет тенденцию к резким колебаниям. Зарегистрирован статистический «перекрест» — с 70-х годов XX в. отмечен существенный рост диагностики ДА при резком падении числа выявляемых случаев ТГА (рис. 2) [4].

По мнению М. Kritchevsky и соавт. [4], за несколько десятилетий с середины XX в. отмечены существенные изменения частоты диагностики «органической» и «психогенной» амнезии, что, возможно, связано с изменением представлений психиатров и неврологов в отношении этиопатогенеза синдрома транзиторной амнезии.

Заключение

Таким образом, случай «острой утраты памяти» у Татьяны отличается от классической клинической картины как ТГА, так и ДА. Он не отвечает диагностическим критериям ни ТГА, ни ДА, что диктует необходимость, во-первых, более углубленного изучения потенциального травматического опыта пациентки (включая детский), во-вторых, оценки возможной «вторичной выгоды» от выявленного феномена и, в-третьих, динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дюкова ГМ, Голубев ВЛ, Погромов АП, Мнацаканян МГ. Функциональные расстройства: систематика клинических проявлений и патогенез. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):137–44. doi: 10.17116/jnevro2016116121137-144 [Diukova GM, Golubev VL, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG. Functional disorders: pathogenesis and systematic of clinical presentation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(12):137–44. doi: 10.17116/jnevro2016116121137-144 (In Russ.)].
- Menken M. The wall between neurology and psychiatry. Advances in neuroscience indicate it's time to tear it down. *BMJ*. 2002;324(7352):1468–9. doi: 10.1136/bmj.324.7352.1468
- Менделевич ВД. Функциональный больной между психиатрией и неврологией. *Неврологический вестник*. 2022;54(1):5–10. doi: 10.17816/nb101756 [Mendelevich VD. Patient with functional disorder between psychiatry and neurology. *Nevrologicheskij vestnik = Neurology Bulletin*. 2022;54(1):5–10. doi: 10.17816/nb101756 (In Russ.)].
- Kritchevsky M, Zouzounis J, Squire LR. Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: contrasting examples of episodic memory loss. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997 Nov 29;352(1362):1747–54. doi: 10.1098/rstb.1997.0157
- Rogalewski A, Beyer A, Friedrich A, et al. Transient Global Amnesia (TGA): Younger Age and Absence of Cerebral Microangiopathy Are Potentially Predisposing Factors for TGA Recurrence. *Front Neurol*. 2021 Oct 27;12:736563. doi: 10.3389/fneur.2021.736563
- Rand M, Hu A, Rawles J. Transient global amnesia: Psychiatric precipitants, features, and comorbidities. *Curr Psychiatry*. 2023;4:35–40. doi: 10.12788/cp.0345
- Sander D, Bartsch T, Connolly F et al. Guideline “Transient Global Amnesia (TGA)” of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): S1-guideline. *Neurol Res Pract*. 2023 Apr 20;5(1):15. doi: 10.1186/s42466-023-00240-0
- Белова ЛА, Машин ВВ. Роль нарушения венозного кровообращения в развитии транзиторной глобальной амнезии. *Неврологический вестник*. 2015;(3):74–7. [Belova LA, Mashin VV. Role of violation of venous outflow in the development of transient global amnesia. *Nevrologicheskij vestnik = Neurology Bulletin*. 2015;(3):74–7 (In Russ.)].
- Стаховская ЛВ. Транзиторная глобальная амнезия (клиника, диагностика, прогноз): Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2006. 245 с.

- [Stahovskaya LV. Transient global amnesia (clinic, diagnostics, prognosis): Diss. ... Doct. Med. Sci. Moscow; 2006. 245 p. (In Russ.)].
10. Komulainen T, Bärlund V, Tanila H, et al. Incidence and Risk Factors of Transient Global Amnesia. *Neuroepidemiology*. 2023;57(4):246-52. doi: 10.1159/000530713. Epub 2023 May 15.
11. Liampas I, Kyriakouloupolou P, Akrioti A, et al. Cognitive deficits and course of recovery in transient global amnesia: a systematic review. *J Neurol*. 2024 Oct;271(10):6401-25. doi: 10.1007/s00415-024-12563-2. Epub 2024 Aug 1.
12. Sparaco M, Pascarella R, Muccio CF, Zedde M. Forgetting the Unforgettable: Transient Global Amnesia Part II: A Clinical Road Map. *J Clin Med*. 2022 Jul 6;11(14):3940. doi: 10.3390/jcm11143940
13. Кулеш АА, Дёмин ДА, Кайлева НА и др. Транзиторная глобальная амнезия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-4-13
- [Kulesh AA, Demin DA, Kayleva NA, et al. Transient global amnesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2024;16(2):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-4-13 (In Russ.)].
14. Spiegel DR, Smith J, Wade RR, et al. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Oct 24;13:2691-703. doi: 10.2147/NDT.S130710
15. Becquet C, Cogez J, Dayan J, et al. Episodic Autobiographical Memory Impairment and Differences in Pronoun Use: Study of Self-Awareness in Functional Amnesia and Transient Global Amnesia. *Front Psychol*. 2021 Oct 14;12:624010. doi: 10.3389/fpsyg.2021.624010
16. Максимова ТН, Прохорова СВ, Демидова ВА. К вопросу о диссоциативной амнезии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):65-9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-65-69
- [Maksimova TN, Prokhorova SV, Demidova VA. On dissociative amnesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018;10(1):65-9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-65-69 (In Russ.)].
17. Staniloiu A, Markowitsch HJ. Dissociative amnesia. *Lancet Psychiatry*. 2014 Aug;1(3):226-41. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70279-2. Epub 2014 Jul 2.
18. Hafizi S, Afolabi B. Generalized Dissociative Amnesia Versus Transient Global Amnesia. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021 Apr 22;23(2):20102631. doi: 10.4088/PCC.20102631
19. Mangiulli I, Otgaar H, Merckelbach H. A Critical Review of Case Studies on Dissociative Amnesia. *Clin Psychol Sci*. 2021;10(2). doi: 10.1177/21677026211018194
20. Staniloiu A, Markowitsch HJ. Dissociative Amnesia: Remembrances Under Cover. *Top Cogn Sci*. 2024 Oct;16(4):590-607. doi: 10.1111/tops.12734. Epub 2024 May 10.
21. Коберская НН, Пятницкий НЮ, Менделевич СВ, Дамулин ИВ. Случай диссоциативной амнезии у пациента молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;(12):82-6. [Koberskaya NN, Pyatnickiy NYu, Mendelevich SV, Damulin IV. A case of dissociative amnesia in young patient. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;(12):82-6 (In Russ.)].
22. Taib S, Yroni A, Lemesle B, et al. What are the neural correlates of dissociative amnesia? A systematic review of the functional neuroimaging literature. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 26;14:1092826. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1092826
23. McKay GCM, Kopelman MD. Psychogenic amnesia: when memory complaints are medically unexplained. *Advanc Psychiatr Treatm*. 2009;15:152-8. doi: 10.1192/apt.bp.105.001586
24. Менделевич ВД. Терминологические основы феноменологической диагностики в психиатрии. Москва: Городец. 2016. 128 с. [Mendelevich VD. Terminological foundations of phenomenological diagnostics in psychiatry. Moscow: Gorodets. 2016. 128 p. (In Russ.)].
25. Mangiulli I, Jelacic M, Patihis L, Otgaar H. Believing in dissociative amnesia relates to claiming it: a survey of people's experiences and beliefs about dissociative amnesia. *Memory*. 2021 Nov;29(10):1362-74. doi: 10.1080/09658211.2021.1987475. Epub 2021 Oct 12.
26. Перехов АЯ, Сидоров АА. Психопатология «модных» диссоциативных расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(3):98-107. [Perekhov AY, Sidorov AA. Psychopathology of "fashionable" dissociative disorders. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2022;32(3):98-107 (In Russ.)].
27. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO; 1994. 267 p. Available at: <https://psychiatr.ru/download/1315?view=1&name=ICD10+WHO.pdf>
28. Transient global amnesia. MB21.12. Available at: <https://www.findacode.com/icd-11/code-1524600518.html>
29. Dissociative amnesia. 6B61. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2024-01. Available at: <https://www.findacode.com/icd-11/code-626975732.html>
30. Safarik PJ. Dissociative amnesia: a clinical and theoretical reconsideration. 2017:89. Available at: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/80916/1/Dissociative%20Amnesia%20-%20Paulo-Sim%C3%A3o%20%281%29.pdf>
31. Moini J, Koenitzer J, LoGalbo A. Dissociative Amnesia. *Glob Emerg Mental Disord*. 2024;482. doi: 10.1016/C2023-0-00656-2
32. Менделевич ВД, Нестерина МК, Менделевич ЕГ, Давлетшина РИ. Диссоциативный мутизм, тетрапарез и роль невыявленной психотравмы. Случай Искандера Х. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(8):48-55. doi: 10.47407/kr2024.5.8.00459
- [Mendelevich VD, Nesterina MK, Mendelevich EG, Davletshina RI. Dissociative mutism, tetraparesis and the role of unidentified psychotrauma. The case of Iskander H. *Klinicheskii razbor v obshchey medicine*. 2024;5(8):48-55. doi: 10.47407/kr2024.5.8.00459 (In Russ.)].
33. Loewenstein RJ. Dissociation debates: everything you know is wrong. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Sep;20(3):229-42. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.3/rloewenstein
34. Farina B, Liotti M, Imperatori C. The Role of Attachment Trauma and Disintegrative Pathogenic Processes in the Traumatic-Dissociative Dimension. *Front Psychol*. 2019 Apr 26;10:933. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00933
35. Schmidtova J, Stepanek P, Cermak I. The impact of childhood trauma on the emergence and development of dissociative disorders. *Ceskoslovenska psychologie*. 2021;LXV(2):178-200. doi: 10.51561/cspych.65.2.178
36. Lynn SJ, Polizzi C, Merckelbach H, et al. Dissociation and Dissociative Disorders Reconsidered: Beyond Sociocognitive and Trauma Models Toward a Trans-theoretical Framework. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022 May 9;18:259-89. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-102424. Epub 2022 Feb 28.
37. Sar V. The many faces of dissociation: opportunities for innovative research in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Dec;12(3):171-9. doi: 10.9758/cpn.2014.12.3.171. Epub 2014 Dec 26.
38. Spengler FB, Becker B, Kendrick KM, et al. Emotional Dysregulation in Psychogenic Voice Loss. *Psychother Psychosom*. 2017;86(2):121-3. doi: 10.1159/000452306. Epub 2017 Feb 10.
39. Paredes-Echeverri S, Guthrie AJ, Perez DL. Toward a possible trauma subtype of functional neurological disorder: Impact on symptom severity and physical health. *Front Psychiatry*. 2022 Nov 15;13:1040911. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1040911. Erratum in: *Front Psychiatry*. 2023 Apr 18;14:1192755. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1192755
40. Aybek S. The role of stress, childhood trauma and personality in the development of functional neurological symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9). doi: 10.1136/jnnp-2015-311750.2
41. Pieterse CB, Fouche PJP, Geyer T. Dissociative Amnesia related to Trauma: A Systematic Review. In: Thesis for: Post-graduate Psychology Degree. 2007:18. doi: 10.13140/RG.2.2.30881.21607

42. Zhang S. A Comparison Between Dissociative Amnesia and PTSD after Traumatic Experiences. *Scholar Rev J*. 2022;11:27-33. doi: 10.70121/001c.121674
43. Berntsen D, Rubin DC. Involuntary Memories and Dissociative Amnesia: Assessing Key Assumptions in PTSD Research. *Clin Psychol Sci*. 2014 Mar 1;2(2):174-86. doi: 10.1177/2167702613496241
44. Perkins JE. The Relationship Between Episodes of Dissociative Amnesia, Symptomology of Post-Traumatic Stress Disorder, and Childhood Sexual Abuse. Dissertations. 2015. 1577. Available at: <https://digitalcommons.andrews.edu/dissertations/1577>
45. Pope HG Jr, Hudson JI, Bodkin JA, Oliva P. Questionable validity of 'dissociative amnesia' in trauma victims. Evidence from prospective studies. *Br J Psychiatry*. 1998 Mar;172:210-5; discussion 216-7. doi: 10.1192/bjp.172.3.210
46. Милехина АВ. Синдром биографической амнезии (клинико-психопатологические особенности и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. [Milekhina AV. Biographical amnesia syndrome (clinical and psychopathological features and treatment): Abstract Dis. ... Cand. Sci. (Med.). Moscow; 2009 (In Russ.)].
47. Кекелидзе ЗИ, Ларцев МА, Милехина АВ, Полякова ЛВ. Биографическая амнезия. Сообщение 1. *Российский психиатрический журнал*. 2008;(4):42-8. [Kekelidze ZI, Larcev MA, Milekhina AV, Polyakova LV. Biographical Amnesia. Message 1. *Rossiyskiy psixiatricheskii zhurnal*. 2008;(4):42-8 (In Russ.)].
48. Остроглазов ВГ. Autopersonamnesia. Новый психопатологический феномен? Часть 4. *Независимый психиатрический журнал*. 2005;(2):34-45. [Ostroglov V.G. Autopersonamnesia. A new psychopathological phenomenon? Part 4. *Nezavisimyy psixiatricheskii zhurnal*. 2005;(2):34-45 (In Russ.)].
49. Остроглазов ВГ. О проблеме «биографической амнезии». *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2009;(6):56-60. [Ostroglov V.G. On the problem of "biographical amnesia". *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina* = *P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009;(6):56-60 (In Russ.)].
50. Менделевич ВД. Нейромания и нейрофобия: как в психиатрии «физики» побеждают «лириков». *Неврологический вестник*. 2020;52(4):8-11. doi: 10.17816/nb49814 [Mendelevich VD. Neuromania and neurophobia: how in psychiatry "physics" win the "lyrics". *Nevrologicheskiy vestnik* = *Neurology Bulletin*. 2020;52(4):8-11. doi: 10.17816/nb49814 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

27.11.2024 / 27.02.2025 / 28.02.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Менделевич В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Нестерина М.К. <http://orcid.org/0000-0001-6901-5903>

Позиционное головокружение: центральное и доброкачественное пароксизмальное головокружение



Косивцова О.В., Крутик О.М., Старчина Ю.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В основе позиционного головокружения наиболее часто лежит доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), связанное с повреждением полукружных каналов вестибулярного анализатора. Диагностика ДППГ основывается на проведении позиционных проб, которые помогают определить пораженный канал. Для центрального позиционного головокружения характерен нистагм, который, в отличие от нистагма при ДППГ, в большинстве случаев не затухает, не имеет ротаторного компонента и латентного периода. Представлены два клинических наблюдения пациентов с центральным позиционным головокружением, вызванным опухолью головного мозга и ишемическим инсультом. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики ДППГ и центрального позиционного головокружения, лечения острого вестибулярного головокружения. Анализируются данные об эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации дименгидрината и циннаризина (Арлеверт) для лечения острого вестибулярного головокружения.

Ключевые слова: головокружение; центральное позиционное головокружение; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; инсульт в вертебробазилярной системе; субэпендимомы; дименгидринат; циннаризин; Арлеверт; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; kosivtsova_o_v@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Косивцова ОВ, Крутик ОМ, Старчина ЮА. Позиционное головокружение: центральное и доброкачественное пароксизмальное головокружение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-71-75

Positional vertigo: central and benign paroxysmal positional vertigo

Kosivtsova O.V., Krutik O.M., Starchina Yu.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The basis of positional vertigo is usually benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) associated with damage to the semicircular canals of the vestibular analyzer. The diagnosis of BPPV is based on positional tests that help to determine the affected canal. Central positional vertigo is characterized by nystagmus which, unlike nystagmus in BPPV, does not subside in most cases, has no rotational component and no latency period. Two clinical observations of patients with central positional vertigo caused by a brain tumor and ischemic stroke are presented. The differential diagnosis of BPPV and central positional vertigo and the treatment of acute vestibular vertigo are discussed. The data on the efficacy and safety of the use of a fixed combination of dimenhydrinate and cinnarizine (Arlevert) for the treatment of acute vestibular vertigo are analyzed.

Keywords: dizziness; central positional vertigo; benign paroxysmal positional vertigo; stroke in the vertebrobasilar system; subependymoma; dimenhydrinate; cinnarizine; Arlevert; vestibular rehabilitation.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; kosivtsova_o_v@staff.sechenov.ru

For reference: Kosivtsova OV, Krutik OM, Starchina YuA. Positional vertigo: central and benign paroxysmal positional vertigo. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-71-75

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является наиболее распространенной причиной острого вестибулярного головокружения и связано с повреждением полукружных каналов вестибулярного анализатора [1]. Наиболее часто ДППГ развивается у женщин и у лиц старше 60 лет с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, остеопорозом, гигантоклеточным артериитом [2, 3].

Развитие ДППГ связано с попаданием отолитов (кристаллов карбоната кальция) из утрикулярного мешка в полукружные каналы. Наиболее часто встречается поражение заднего полукружного канала, реже — горизонтального и переднего [1–3].

Клиническая картина ДППГ включает кратковременное (1–2 мин) вестибулярное головокружение (иллюзия движения окружающих предметов или ощущение смещения собственного тела) при изменениях положения головы. У пациентов отсутствуют нарушения слуха и симптомы пораже-

ния головного мозга. Диагностика основывается на проведении позиционных проб, которые помогают определить, какой канал поражен. Характерно возникновение нистагма через короткий латентный период — от 2 до 20 с. Направление нистагма зависит от позиционной пробы и пораженного канала. При повреждении заднего канала нистагм бьющий вверх, с ротаторным компонентом, направленным в сторону нижерасположенного уха в пробе Дикса—Холлпайка. При поражении латерального полукружного канала в пробе МакКлюра—Пагини нистагм горизонтальный, геотропный (в 80% случаев) или апогеотропный (в 20% случаев). При повреждении переднего полукружного канала характерен вертикальный нистагм, бьющий вниз, с ротаторным компонентом. Редко (менее чем в 4% случаев) наблюдаются атипичные формы ДППГ, которые развиваются у пациентов с двусторонним повреждением двух и более полукружных каналов, атипичным анатомическим расположением каналов [4, 5].

Центральное позиционное головокружение

В подавляющем большинстве случаев позиционное головокружение возникает при ДППГ, крайне редко (2%) — при поражении головного мозга вследствие повреждения вестибулярных ядер и их связей с мозжечком, особенно с червем мозжечка [6–11]. Классическим признаком центрального позиционного головокружения является бьющий вниз нистагм, который, в отличие от нистагма при ДППГ, в большинстве случаев не затухает, не имеет ротаторного компонента и латентного периода. Нистагм может менять свое направление без изменения положения головы и может быть вызван разными движениями. Наиболее частыми причинами центрального позиционного головокружения являются цереброваскулярные, демиелинизирующие заболевания, мальформации Киари, мозжечковые дегенерации [6–11].

Центральное позиционное головокружение возникает вследствие повреждения вестибулярных ядер и их путей в продолговатом мозге к ядрам глазодвигательных нервов, мозжечку или центрам интеграции в ростральном среднем мозге, таламусе и мультисенсорной вестибулярной коры на стыке височной и теменной областей. Выделяют несколько клинических форм центрального позиционного головокружения: центральный бьющий вниз нистагм при любом положении головы, центральный позиционный нистагм без головокружения, центральное пароксизмальное позиционное головокружение с нистагмом и центральная позиционная рвота. Для диагностики крайне важна оценка паттерна нистагма у пациентов — направление нистагма при проведении проб на позиционное головокружение, наличие латентного периода, изменчивость направления без изменения положения головы, продолжительность, истощаемость, возникновение при разных положениях головы.

При развитии острого вестибулярного головокружения необходимо провести активный сбор жалоб и анамнеза у пациента, выяснить длительность приступа головокружения, характер (рецидивирующее или постоянное), наличие провоцирующих факторов и сопутствующих симптомов (двигательные и чувствительные расстройства, нарушение артикуляции, глотания, двоение, выраженная неустойчивость) [12].

Определенную трудность может вызывать интерпретация у пациентов с острым вестибулярным головокружением таких симптомов, как головная боль, боль в шее и неустойчивость при ходьбе. В большинстве случаев головная

боль и боль в шее вызваны коморбидными миофасциальными болями, так как шейные и трапециевидные мышцы поддерживают голову и обеспечивают движение и выравнивание головы и шеи. Вынужденное фиксированное положение головы при головокружении приводит к миофасциальному болевому синдрому. В редких случаях головная боль и боль в шее могут быть ведущим симптомом поражения головного или спинного мозга. Неустойчивость при ходьбе и страх падений встречаются у 15–38% пациентов с перенесенным острым вестибулярным головокружением и прямо коррелируют с возрастом и с наличием психических расстройств [13]. В редких случаях неустойчивость может быть симптомом повреждения мозжечка.

Центральное позиционное головокружение вследствие опухоли головного мозга

В отличие от ДППГ, опухоль головного мозга проявляется центральным позиционным головокружением и имеет дополнительные симптомы, что отражает следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 68 лет, обратился на прием в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета по направлению из поликлиники по месту жительства с диагнозом «доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, затянувшееся обострение». При сборе жалоб и анамнеза было выяснено, что впервые головокружение появилось 6 мес назад, когда утром при повороте в кровати на правый бок развилось выраженное головокружение в виде иллюзии движения предметов перед глазами с тошнотой, регрессировавшее в течение 2–3 мин. Неврологом предположено ДППГ заднего полукружного канала справа, неоднократно проводились репозиционные маневры, однако без существенного эффекта. Головокружение связано с переменой положения тела в кровати, при запрокидывании головы назад, оно длится не более 1 мин, сопровождается тошнотой, по утрам пациент отмечает выраженную рвоту. Около 2 нед назад появились постоянная ноющая головная боль в затылочной области интенсивностью 3–4 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), повышенная сонливость, пациент стал спать более 10 ч. Из сопутствующих заболеваний — артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, гастрит.

Краниальная иннервация без патологии; симптомы орального автоматизма; парезов, расстройств чувствительности нет. При отоневрологическом обследовании отмечено следующее. Положение головы и тела правильное, спонтанный нистагм отсутствует. При движении глазных яблок в девяти направлениях нистагм не визуализируется. Тест встряхивания головы — отрицательный. Проба Хальмаги не выявляет нарушения вестибулоокулярного рефлекса. В пробе МакКлюра—Пагини нистагма нет. В пробе Дикса—Холлпайка с двух сторон возникает горизонтальный нистагм, без латентного периода, быстрым компонентом направленный в сторону нижерасположенного уха, затухающий в течение 1 мин, с последующей рвотой и усилением головной боли. При возвращении пациента в положение сидя возникает вертикальный нистагм, бьющий вниз, без ротаторного компонента, без латентного периода, длящийся около 5 с, с последующей рвотой. Таким образом, выявлены признаки центрального головокружения, поэтому пациент направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ), при которой обнаружена субэпендимома IV желудочка (рис. 1).

Центральное позиционное головокружение вследствие ишемического инсульта Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 67 лет, обратилась в КНБ Сеченовского Университета по направлению врача-невролога из поликлиники по месту жительства с жалобами на остро развившееся 5 дней назад острое головокружение в виде иллюзии движения предметов перед глазами, возникающее при перемене положения тела и длящееся несколько секунд. Головокружение развилось утром после сна во время гигиенических процедур в ванной комнате, отмечено повышение артериального давления до 200/110 мм рт. ст. Неврологом головокружение было расценено как возможное ДППГ, проведены позиционные пробы — в пробе Дикса—Холлпайка справа выявлен нистагм, быстро затухающий, сопровождающийся головокружением, с последующей тошнотой. Слева проба Дикса—Холлпайка не проводилась, так как врачом поликлиники был сразу проведен репозиционный маневр Эпли и пациентка была отпущена домой. На следующий день состояние пациентки не улучшалось, сохранялись головокружение и неустойчивость. Врачом проведен повторный маневр Эпли и рекомендована консультация в КНБ.

Кроме головокружения и неустойчивости, у пациентки присутствуют головная боль в правой височно-затылочной области, давящего характера, до 3–4 баллов по ВАШ, ощущение неловкости в правой ноге и периодическое ощущение онемения в левых конечностях. Со слов пациентки, данные ощущения невыраженные, появились вместе с сильным головокружением, и поэтому она не сообщила о них врачу на приеме.

Сопутствующие заболевания: длительная артериальная гипертензия с повышением артериального давления до 220/110 мм рт. ст., регулярно гипотензивную терапию не принимает. В неврологическом статусе выявлены синдром Горнера справа, симптом Тремнера слева, болевая гипестезия слева на туловище и конечностях при сохранном суставно-мышечном чувстве, отклонение в пробе Ромберга вправо.

Отоневрологическое обследование с видеонистагмографией выявило следующее. В спокойном состоянии нистагм не определяется. Движения глазных яблок в полном объеме, расхождения оси не отмечается, нистагма нет. Тест встряхивания головы — определяется вертикальный нистагм, быстро затухающий. Проба Хальмаги — отрицательная. Позиционные пробы МакКлюра—Пагини — отрицательные. Позиционная проба на левый задний полукружный канал вызывает головокружение и вертикальный нистагм с очень коротким латентным периодом, который составляет 1 с, и длительностью 3–4 с. Позиционная проба на правый задний полукружный канал вызвала появление вертикального нистагма без латентного периода, длительностью 3–4 с, меняющий свое направление. При видеонистагмографии при выключенном зоре без нагрузочных проб нистагм не определяется. Пробы с плавным слежением, пробы на оптокинетический нистагм выполняет удовлетворительно.

С учетом центрального позиционного вестибулярного головокружения, синдрома Горнера справа, болевой гипестезии в левых конечностях ядер, сим-

птома Тремнера и неустойчивости в пробе Ромберга пациентка была направлена на МРТ головного мозга, при которой выявлен ишемический инсульт в области продолговатого мозга (рис. 2).

В представленных наблюдениях центральное позиционное головокружение было ведущим симптомом и напоминало ДППГ: было связано с переменной положением головы и тела, длилось до минуты. Однако при отоневрологическом обследовании возникающий нистагм при позиционных пробах во всех клинических случаях не соответствовал классическому нистагму при отолитиазе полукружных каналов. Проведение МРТ головного мозга позволило установить причину центрального позиционного головокружения.

Лечение острого вестибулярного головокружения

Ведение пациента напрямую зависит от заболевания, которое вызвало развитие острого вестибулярного головокружения. Для эффективной помощи пациентам с острым вестибулярным головокружением любой этиологии необходимо как можно быстрее купировать вестибулярное головокружение и вегетативные симптомы. Быстрое и полное купирование приступа головокружения с ранним началом вестибулярной реабилитации может снизить риск развития коморбидных нарушений и ускорить восстановление [12, 13].

Дименгидринат используется для купирования острого приступа головокружения и не замедляет процессы естественного восстановления вестибулярного анализатора [14, 15]. Его действие направлено на блокаду гистаминовых H₁-рецепторов и холинергических мускариновых рецепторов, подавляет передачу сигнала в вестибулярных ядрах и в центрах вегетативной регуляции, блокирует возбуждающие импульсы из лабиринта, что позволяет применять препарат при головокружении как центрального, так и периферического генеза. Дополнительное преимущество при головокружениях различной этиологии дает комбинация дименгидрината с циннаризином, блокатором кальциевых каналов. Фиксированная комбинация дименгидрината и циннаризина представлена в препарате Арлеверт, синергетическое действие которого как на периферическое вестибуляр-

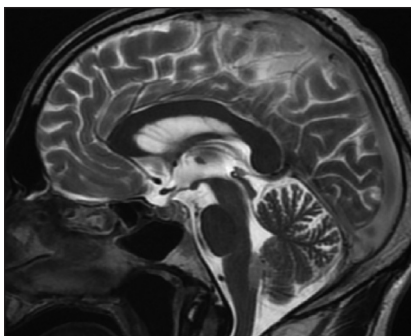


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента А., 68 лет. Субэпендимомы IV желудочка, проявляющаяся позиционным головокружением
Fig. 1. Brain MRI of patient A., 68 years old. Subependymoma of the IV ventricle that manifested by positional vertigo



Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки М., 67 лет, с ишемическим инсультом в продолговатом мозге
Fig. 2. Brain MRI of patient M., 67 years old, with an ischemic stroke in the medulla oblongata

ное, так и на центральное головокружение позволяет эффективно применять препарат Арлеверт у пациентов для лечения головокружения различного происхождения. Фиксированная комбинация с двойным механизмом действия позволяет снизить дозы до 40 мг дименгидрината и до 20 мг циннаризина, что обеспечивает хорошую переносимость. [15]. Длительность приема индивидуальна — от нескольких дней до месяца, что позволяет значительно улучшить состояние и качество жизни пациентов с центральным вестибулярным головокружением различной этиологии.

Эффективность и хорошая переносимость терапии фиксированной комбинацией дименгидрината и циннаризина у пациентов с острым головокружением показаны в нескольких исследованиях. Комбинированная терапия оказалась значительно более эффективной в отношении снижения выраженности головокружения и связанных с ним вегетативных симптомов по сравнению с бетагистином [14]. Анализ пяти двойных слепых рандомизированных исследований (635 пациентов) показал преимущество приема комбинированной терапии для уменьшения симптомов головокружения по сравнению с монотерапией дименгидринатом, циннаризином или бетагистином [16, 17]. В недавнем исследовании была продемонстрирована эффективность фиксированной комбинации дименгидрината и циннаризина при головокружении разной этиологии — периферическом и центральном [18]. При анализе указанных клинических исследований наиболее частыми побочными эффектами, наблюдаемыми при сочетании циннаризина и дименгидрината, были усталость, сонливость, сухость во рту, головная боль и боль в животе. Седативный эффект может быть усилен другими препаратами, включая алкоголь, которые угнетают центральную нервную систему. Поскольку комбинированная терапия имеет некоторые антихолинергические эффекты, она противопоказана пациентам с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи [16, 17].

Таким образом, на основании данных клинических исследований и собственного накопленного клинического опыта можно считать комбинированную терапию острого вестибулярного головокружения дименгидринатом и циннаризином терапией первой линии [18].

К общим принципам лечения пациентов с острым вестибулярным головокружением относят вестибулярную ре-

абилитацию. Многочисленные исследования показали, что клиническое выздоровление после повреждения вестибулярного анализатора происходит еще до улучшения функции периферического вестибулярного аппарата и является следствием компенсации со стороны центральной нервной системы [19]. Вестибулярная реабилитация способствует восстановлению пациентов с периферической вестибулярной гипопункцией и с центральным повреждением [20]. Если пациенту не проводится вестибулярная реабилитация, то не происходит компенсации всех систем, участвующих в поддержании равновесия и баланса, что приводит к ухудшению качества жизни, развитию тревожно-депрессивных расстройств и появлению функционального головокружения (персистирующего постурального перцептивного головокружения). У пожилых пациентов развивается страх падения, который сам по себе ограничивает мобильность и выполнение программ вестибулярной реабилитации [21, 22]. В большинстве случаев вестибулярная реабилитация уменьшает головокружение и улучшает баланс. Чтобы стимулировать адаптацию и компенсацию, упражнения необходимо начинать сразу после возникновения симптомов. При этом программа вестибулярной реабилитации должна подбираться индивидуально [22].

При лечении пациента с головокружением важно оценивать его психологическое состояние, так как приступы вестибулярного головокружения сопровождаются чувством страха смерти, тревогой и развитием депрессии. Психические расстройства диагностируются почти у половины (40%) пациентов с вестибулярным головокружением и способствуют их инвалидизации [23]. Распространенность психических нарушений (тревожность, соматоформные, аффективные расстройства, депрессия) при некоторых состояниях была выше: например, при вестибулярной мигрени они выявлены у 50% пациентов, а при вестибулярном нейроните — у 37% [23]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные лечению психических расстройств у пациентов с головокружением и их влиянию на восстановление вестибулярной дисфункции. Мы рекомендуем оценивать психическое состояние у всех пациентов с головокружением и проводить коррекцию имеющихся расстройств совместно с психиатрами и клиническими психологами, психотерапевтами [24, 25].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Антоненко ЛМ, Силина ЕВ. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 [Parfenov VA, Antonenko LM, Silina EV. Benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 (In Russ.)].
2. Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1138-47. doi: 10.1056/NEJMcpl309481
3. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jul;78(7):710-5. doi: 10.1136/jnnp.2006.100420. Epub 2006 Nov 29.
4. Парфенов ВА, Замерград МВ, Зайцева ОВ и др. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли бетагистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):120-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130 [Parfenov VA, Zamergrad MV, Zaitseva OV, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis, treatment, rehabilitation. Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):120-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130 (In Russ.)].
5. Balatsouras DG. Benign paroxysmal positional vertigo with multiple canal involvement. *Am J Otolaryngol*. 2012 Mar-Apr;33(2):250-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.07.007. Epub 2011 Sep 13.
6. Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Mar;72(3):366-72. doi: 10.1136/jnnp.72.3.366

7. Kim HA, Yi HA, Lee H. Apogeotropic central positional nystagmus as a sole sign of nodular infarction. *Neurol Sci*. 2012 Oct;33(5):1189-91. doi: 10.1007/s10072-011-0884-x. Epub 2011 Dec 21.
8. Johkura K. Central paroxysmal positional vertigo: isolated dizziness caused by small cerebellar hemorrhage. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):e26-7; author reply e28. doi: 10.1161/STROKEA-HA.106.480319. Epub 2007 Apr 19.
9. Nam J, Kim S, Huh Y, Kim JS. Ageotropic central positional nystagmus in nodular infarction. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1163. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacfde
10. Anagnostou E, Varaki K, Anastasopoulos D. A minute demyelinating lesion causing acute positional vertigo. *J Neurol Sci*. 2008 Mar 15;266(1-2):187-9. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.013. Epub 2007 Oct 17.
11. Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, et al. Positional vertigo and macroscopic downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol*. 2003 Apr;250(4):440-3. doi: 10.1007/s00415-003-1020-5
12. Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Шоев БА. Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):112-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117 [Kosivtsova OV, Starchina YA, Shoev BA. Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):112-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117 (In Russ.)].
13. Антоненко ЛМ, Застенская ЕН. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140 [Antonenko LM, Zastenskaya EN. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140 (In Russ.)].
14. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, et al. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*. 2008;28(2):89-99. doi: 10.2165/00044011-200828020-00003
15. Pianese CP, Hidalgo LO, Gonzalez RH, et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol*. 2002 May;23(3):357-63. doi: 10.1097/00129492-200205000-00023
16. Schremmer D, Bogner-Steinberg I, Baumann W, Pytel J. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in treatment of vertigo: analysis of data from five randomised, double-blind clinical studies. *Clin Drug Investig*. 1999;18:355-68. doi: 10.2165/00044011-199918050-00003
17. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019 Nov;39(11):1045-56. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6
18. Plescia F, Salvago P, Dispenza F, et al. Efficacy and Pharmacological Appropriateness of Cinnarizine and Dimenhydrinate in the Treatment of Vertigo and Related Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 30;18(9):4787. doi: 10.3390/ijerph18094787
19. Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, et al. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Mar;82(3):309-16. doi: 10.1136/jnnp.2010.204925. Epub 2010 Aug 27.
20. Brown KE, Whitney SL, Marchetti GF, et al. Physical therapy for central vestibular dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Jan;87(1):76-81. doi: 10.1016/j.apmr.2005.08.003
21. Boyer FC, Percebois-Macadre L, Regrain E, et al. Vestibular rehabilitation therapy. *Neurophysiol Clin*. 2008 Dec;38(6):479-87. doi: 10.1016/j.neucli.2008.09.011. Epub 2008 Oct 16.
22. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (консенсус экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 [Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 (In Russ.)].
23. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):302-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-307601. Epub 2014 Jun 24.
24. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.)].
25. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 [Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

13.01.2025 / 26.03.2025 / 27.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Косивцова О.В. <https://orcid.org/000-0001-5827-9428>

Крутик О.М. <https://orcid.org/0009-0005-2220-5028>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/000-0001-6624-5500>

Лечение хронической цервикобрахиалгии с использованием кинезиотерапии

Строков И.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Лечение хронической неспецифической боли в шее (БШ) часто не эффективно, потому что не используется комплексный подход. Описан клинический случай лечения пациента 32 лет, обратившегося с жалобами на БШ, преимущественно слева, и боль в левом плече интенсивностью до 6 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Боль беспокоит в течение 4 мес, пациент неоднократно обращался к неврологам и терапевтам, проводились магнитно-резонансная томография шеи и другие обследования, был выставлен диагноз «остеохондроз, протрузии дисков C_{IV-VI}», назначались нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В с незначительным эффектом. При ведении пациента ранее не оценивались неадекватные эпизодические физические нагрузки на фоне сидячего образа жизни, длительных статических поз. Нами использовался комплексный подход, включающий кинезиотерапию и оптимальную лекарственную терапию препаратом декскетопрофен (Дексалгин). Кинезиотерапия включала лечебные упражнения, тренинг правильных поз, рекомендации по эргономике и образу жизни, кинезиотейпирование. В результате лечения, образовательных бесед (о причине боли, факторах хронизации, методах лечения, прогнозе), индивидуально подобранного комплекса упражнений, терапии препаратом декскетопрофен (Дексалгин) удалось относительно быстро (в течение недели) снизить боль до 2 баллов по ЧРШ. В дальнейшем достигнут полный регресс боли (срок наблюдения — 3 мес), пациент стал соблюдать правила эргономики, регулярно занимался лечебными упражнениями, возобновил занятия спортом. Обсуждаются вопросы лечения хронической неспецифической БШ.

Ключевые слова: боль шее; боль в плече; цервикобрахиалгия; скелетно-мышечная боль; факторы хронизации; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; фармакотерапия; декскетопрофен; Дексалгин; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Игорь Алексеевич Строков; strigoral@mail.ru

Для ссылки: Строков ИА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Лечение хронической цервикобрахиалгии с использованием кинезиотерапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-76-81

Treatment of chronic cervicobrachialgia with the help of kinesiotherapy

Strokov I.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The treatment of chronic non-specific neck pain (NP) is often ineffective due to the lack of a comprehensive approach. We present a case of a 32-year-old patient complaining of NP, mainly on the left side, and pain in the left shoulder with an intensity of up to 6 points on a numerical rating scale (NRS). He had this complains for 4 months, and was repeatedly consulted by neurologists and therapists, magnetic resonance imaging of the neck and other examinations had been performed, diagnosis of osteochondrosis and protrusion of the C_{IV-VI} discs was proposed, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants and vitamins of group B were prescribed with insufficient efficacy. During previous treatment, no attention was paid to the insufficient episodic physical activity against the background of a sedentary lifestyle and long static postures. We used an integrated approach that included kinesiotherapy and optimal drug therapy with dexketoprofen (Dexalgin). Kinesiotherapy included therapeutic exercises, postural training, ergonomic and lifestyle recommendations and kinesio taping. As a result of the treatment, educational talks (about the cause of pain, chronic factors, treatment methods, prognosis), an individually selected exercise complex and therapy with dexketoprofen (Dexalgin) there was a relatively quick (during a week) reduction of the pain to 2 points according to the NRS. Subsequently, the pain had completely subsided (observation period 3 months), the patient began to follow the rules of ergonomics, performed regular medical exercises and resumed sports. Issues related to the treatment of chronic non-specific NP are discussed.

Keywords: neck pain; shoulder pain; cervicobrachialgia; musculoskeletal pain; chronic factors; treatment; kinesiotherapy; medical gymnastics; pharmacotherapy; dexketoprofen; Dexalgin; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Igor Alekseevich Strokov; strigoral@mail.ru

For reference: Strokov IA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Treatment of chronic cervicobrachialgia with the help of kinesiotherapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-76-81

Распространенность боли в шее (БШ) среди взрослого населения варьирует от 5,9 до 38,7%. БШ является четвертой по значимости причиной временной инвалидизации [1]. БШ распространена у людей с малоактивным образом жизни и длительными статическими позами в анамнезе, ее частота увеличивается среди лиц молодого возраста [2–4]. В современном мире эта проблема социально и экономически значима. Важны вопросы профилактики и лечения скелетно-мышечной боли у данной категории пациентов [5–7].

Хронизация боли происходит под действием «желтых флагов». К ним относятся: неправильное представление пациента о боли, тревога, катастрофизация боли, малоактивный образ жизни, длительные статические позы [5–8].

В соответствии с современными рекомендациями ведущих мировых экспертов [5, 9] для лечения БШ эффективны кинезиотерапия, включающая лечебную гимнастику, соблюдение правил эргономики, рациональную двигательную активность в течение дня, образовательные беседы о причине боли, факторах хронизации, методах лечения, прогнозе, кинезиотейпирование, а также оптимальная лекарственная терапия [10–16].

Представляем собственный опыт ведения пациента с хронической скелетно-мышечной цервикобрахиалгией, развившейся вследствие нерациональной чрезмерной спортивной физической нагрузки на фоне сидячего образа жизни и предшествующих эпизодов БШ. Для лечения пациента применялся комплексный подход, включающий образовательные беседы, кинезиотерапию и оптимальную лекарственную терапию препаратом декскетопрофен (Дексалгин).

Клиническое наблюдение

Пациент Е., 32 лет, обратился за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета с жалобами на БШ, преимущественно слева, и боль в левом плече интенсивностью до 6 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Из анамнеза известно, что пациент в течение года увлекается мотокроссом. Ранее никаким спортом и никакой физической активностью не занимался. БШ, до занятия мотокроссом, беспокоила эпизодически и возникла после длительных статических поз за компьютером, телефоном и рулем, купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Текущие жалобы на БШ и боль в левом плече появились 4 мес назад, а именно — в период летнего сезона мотокросса; прием НПВП — без эффекта. Пациент отметил, что ранее, когда он только начал заниматься мотокроссом, после первых заездов был эпизод острой боли в нижней части

спины, который купировался приемом НПВП. В течение полугода пациент мотокроссом не занимался. Неоднократно обращался к неврологам и терапевтам по поводу текущей БШ и боли в левом плече в поликлинику по месту жительства и частные клиники: проводились различные обследования, был выставлен диагноз «остеохондроз, протрузии дисков C_{IV–VI}», назначались НПВП, миорелаксанты, витамины группы В курсовым приемом с временным положительным эффектом в виде снижения интенсивности боли, но не регрессом. При МРТ шейного отдела позвоночника выявлены нормально выраженный физиологический лордоз, остеохондроз, протрузии дисков C_{IV–V}, C_{V–VI}, C_{VI–VII}, спондилоартрит (см. рисунок). Компрессий невральных структур и стеноза позвоночного канала нет. На рентгенограммах шейного отдела позвоночника с функциональными пробами: тела позвонков правильной формы, равномерны по высоте, структура их не изменена, смещения относительно друг друга не выявляется, нестабильности позвонков не выявлено. При МРТ плечевого сустава костно-травматических изменений в левом плечевом суставе не выявлено.

Пациент женат, есть дочь, работает в офисе. Много времени проводит за компьютером и телефоном. Любит ездить на машине в путешествия, много времени проводит за рулем. БШ появлялась и усиливалась после длительных статических поз без перерывов за компьютером, телефоном и долгих (более 1 ч) поездок за рулем, заездов на мотокроссе. При тщательном опросе было выявлено, что у пациента неправильная техника в посадке и езде на заездах на мотокроссе: пациенту сложно держать спину ровной, всегда напряжены руки и плечи.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациента патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены нормальный физиологический шейный лордоз, напряжение и выраженная болезненность при пальпации верхней порции трапецевидной, надостной и подлопаточной мышцы. Уровень инвалидизации из-за боли в шее по Индексу ограничения жизнедеятельности по боли в шее (ИОЖБШ) составлял 60%. У пациента были неправильные представления о причинах боли и прогнозе: «боль связана с протрузиями и остеохондрозом», «если лечение не помогает, то прогноз болезни плохой», «боль может никогда не пройти». Была выявлена выраженная катастрофизация боли — 25 баллов по Шкале катастрофизации боли, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия) — 48 баллов по Шкале кинезиофобии Тампа, выраженная тревога — 22 балла по Шкале тревоги Бека.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических причин БШ, с учетом российских



МРТ шейного отдела позвоночника пациента Е., 32 лет, с хронической скелетно-мышечной болью в шее. Нормально выраженный физиологический лордоз, дегенеративно-дистрофические изменения, остеохондроз, протрузии дисков C_{IV–V}, C_{V–VI}, C_{VI–VII}, спондилоартрит
MRI of the cervical spine of patient E., 32 years old, with chronic musculoskeletal pain in the neck. Normal physiological lordosis, degenerative-dystrophic changes, osteochondrosis, bulging discs C_{IV–V}, C_{V–VI}, C_{VI–VII}, spondyloarthritis

рекомендаций по БШ [5], пациенту был поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) цервикобрахиалгия».

На основании российских рекомендаций по БШ [5] и с учетом наличия тревожно-астенического синдрома был составлен план лечения пациента, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

1. Образовательная беседа о причинах боли, факторах хронизации боли, методах лечения и прогнозе.
2. Ступенчатый курс приема НПВП по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день. Лекарственная терапия проводилась с первого дня занятий по кинезиотерапии.
3. Индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающей рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, эргономику, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование шейно-плечевой области. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике. Было проведено восемь занятий, направленных на растяжку мышц шеи и верхнего плечевого пояса, с частотой два раза в неделю по 45 мин. На каждом занятии проводилось кинезиотейпирование. Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день и придерживался рекомендаций по физической активности, соблюдал правильные позы при работе за компьютером, телефоном, делал перерывы в работе за компьютером каждые 20–30 мин на 5–7 мин, в перерывах вставал, ходил, делал лечебные упражнения, временно ограничил мотоспорт и путешествия на машине за рулем, при вынужденных поездках за рулем делал перерывы каждый час на 15 мин (выходил из машины, ходил, делал гимнастику). Далее дополнительно было проведено четыре занятия по кинезиотерапии с частотой один раз в неделю, которые включали упражнения на растяжку всех мышц спины в сочетании с упражнениями на укрепление туловищной мускулатуры (мышц кора). Также между занятиями со специалистом пациент ежедневно самостоятельно занимался данным подобранным комплексом упражнений дома.

Все вышеперечисленные методы лечения проводились одновременно, с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии декскетопрофеном позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, тем самым улучшив функциональную активность пациента. У пациента сформировались правильные представления о причинах боли, мотивация к выполнению лечебных упражнений и соблюдению медицинских рекомендаций по физической активности, эргономики и правильных поз в течение дня. Лечебные упражнения, проводимые на первых занятиях по кинезиотерапии, были направлены на снижение напряжения с мышц шеи и верхнего плечевого пояса и проводились по методу растяжки мышц.

Через 10 дней курсового приема препарата Дексалгин и занятий по кинезиотерапии у пациента уменьшилась интен-

сивность боли и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение интенсивности боли по ЧРШ с 6 до 2 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БШ по ИОЖБШ с 60 до 22%. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии декскетопрофеном пациенту стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности.

Через 1 мес лечения у пациента регрессировала БШ и боль в плече, нормализовалось эмоциональное состояние (снижение до 6 баллов по Шкале тревоги Бека).

По достижении регресса БШ (через 1 мес) пациенту были добавлены в программу упражнения, направленные на укрепление туловищной мускулатуры (мышц кора), с упражнениями на растяжку мышц спины. Данная методика направлена на укрепление мышц спины, формирование собственного мышечного корсета, улучшение осанки и профилактику появления и развития скелетно-мышечной боли.

К 3-му месяцу наблюдения достигнутые улучшения сохранились, у пациента сформировались правильная осанка и мотивация к поддержанию активного образа жизни. Пациент продолжал ежедневно самостоятельно выполнять составленный комплекс упражнений по кинезиотерапии и придерживаться рекомендаций. Он возобновил занятия мотоспортом. Пациент соблюдал правильные техники сидения с ровной спиной на мотороллере, ему стало значительно легче держать спину прямо. Пациент выполнял упражнения на растяжку мышц спины перед каждым заездом в качестве разминки и заминки, а также продолжал ежедневно выполнять прежний составленный специалистом по кинезиотерапии комплекс упражнений. Возобновил путешествия на машине с соблюдением рекомендаций. В течение 3 мес наблюдения скелетно-мышечной боли не отмечалось.

Обсуждение

Представлен клинический случай эффективного лечения пациента с хронической неспецифической (скелетно-мышечной) цервикобрахиалгией и тревожно-астеническим синдромом с помощью комплексного подхода, включающего лекарственную терапию и кинезиотерапию. Данный подход является патогенетически обоснованным и поддерживается рекомендациями экспертов [5, 9].

До обращения в КНБ пациенту был поставлен диагноз «остеохондроз, протрузии дисков», с чем и связывали БШ. Назначаемое ранее лечение не давало устойчивого терапевтического эффекта. Из-за ошибочной диагностики и негативного опыта лечения у пациента сформировалось неправильное представление о причинах боли, методах лечения, развились тревога и катастрофизация боли. На фоне «желтых флагов» БШ стала хронической. Важно отметить, что до обращения в КНБ пациенту не назначалась лечебная гимнастика, не давались рекомендации по эргономике и образу жизни.

В представленном случае ярко продемонстрирован пример развития скелетно-мышечной боли на фоне неадекватных статических и физических нагрузок. Пациент вел сидячий образ жизни и ранее никогда не занимался спортом. У него ранее отмечались эпизоды БШ, которые возникали после длительных статических поз при работе на компьютере, использовании телефона, за рулем. Пациент не был физически подготовлен к данным спортивным нагрузкам, не прошел поэтапную подготовку к данному виду

спорта, у него была неправильная техника посадки при вождении, одной из причин которой является слабость мышц туловища. Из-за этого было неправильное распределение нагрузки на мышцы и как следствие развилось выраженное напряжение мышц шеи и плеч. Для занятий активным спортом, в том числе мотоспортом, требуются предварительные поэтапные тренировки, направленные на формирование силы, выносливости и координации [15–22].

В КНБ для лечения пациента Е. был применен комплексный подход, включающий лекарственную терапию и кинезиотерапию. Кинезиотерапия — это эффективный нелекарственный метод лечения боли в спине, включающий не только лечебные упражнения, но и тренинг правильных поз, образовательные беседы, рекомендации по физической активности и эргономике, кинезиотейпирование [10–15]. Образовательная беседа была направлена на разъяснение причин и факторов хронизации боли у пациента. Ему было разъяснено, что напряжение скелетных мышц и хронизация боли возникли вследствие чрезмерной физической нагрузки, сидячего образа жизни, длительных статических поз при пользовании компьютером, телефоном, за рулем, повышенной тревоги, катастрофизации боли [2–5, 10–13]. Даны рекомендации по физической активности в течение дня, разъяснения о необходимости чередования статических поз и активных движений. Пациент информирован о положительном терапевтическом влиянии лечебных упражнений на скелетно-мышечную боль.

Для пациента Е. был составлен индивидуальный план лечебной гимнастики, направленной на лечение БШ и боли в плече. Использовались ведущие методики, доказавшие свою эффективность в лечении БШ и боли в плече: упражнения на растяжение и упражнения на укрепление туловищной мускулатуры (мышц кора) по методу Пилатеса, йоги, стабилизации мускулатуры и двигательного контроля [13–22]. В сочетании с лечебной гимнастикой пациенту проводилось тейпирование — наклеивание тейпов на болезненные мышцы по специальным техникам. Тейпирование рекомендуется как дополнительный метод лечения скелетно-мышечной БШ, который целесообразно сочетать с лечебной гимнастикой [23, 24].

НПВП являются препаратами выбора для лечения скелетно-мышечной БШ. Препаратом выбора для лечения пациента Е. стал декскетопрофен (Дексалгин). Пациенту была проведена ступенчатая терапия декскетопрофеном: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [25]. На фоне приема декскетопрофена отмечалось значимое облегчение боли, повышение функциональной активности.

Декскетопрофен — это неселективный ингибитор циклооксигеназы, правовращающий (S(+)) изомер кетопрофена. Кетопрофен представляет собой смесь двух стереоизомеров — правовращающего и левовращающего. Правовращающий стереоизомер обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом. У левовращающего стереоизомера этот эффект выражен слабо, но при этом значительно увеличивается частота развития побочных эффектов. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25 [25, 26]. Результаты фармакокинетических исследований показали, что декскетопрофен быстро и полностью всасывается после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем при приеме кетопрофена, — за 15–45 мин [26]. Результаты исследований показали достаточно высокую анальгезирующую эффективность Дексалгина в суточной дозе 75 мг [27]. По данным российских исследований, пациенты, принимавшие Дексалгин, отмечали хорошую переносимость препарата и стойкий регресс скелетно-мышечной боли в комплексной терапии с кинезиотерапией [28]. Систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острой и хронической боли различной этиологии, включавших в общей сложности 6380 пациентов, показал, что декскетопрофен не уступает по своей эффективности другим НПВП и комбинированным опиоид- или парацетамолсодержащим препаратам [29].

Заключение

Таким образом, формирование у пациента правильных представлений о причинах и прогнозе боли, применение оптимальной и безопасной лекарственной терапии (Дексалгин), сочетание различных видов упражнений, постепенное дозированное увеличение физических нагрузок, увеличение повседневной активности, регулярные занятия по кинезиотерапии со специалистом, самостоятельные ежедневные занятия между встречами со специалистом, приверженность пациента соблюдению рекомендаций по физической активности, исключение длительных статических поз в повседневной жизни позволили успешно справиться с болевыми синдромами. Важно отметить, что значимое снижение боли и повышение функциональной активности отмечались уже через 10 дней от начала лечения, полный регресс скелетно-мышечной боли произошел через 1 мес лечения, а наблюдение за пациентом в течение 3 мес показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов. Широкое внедрение комплексной терапии хронической БШ в клиническую практику представляет актуальную задачу современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. *Med Clin North Am.* 2020 Mar;104(2):279–92. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.003. Epub 2019 Dec 20.
2. Jahre H, Grotle M, Smedbraten K, et al. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Jun 9;21(1):366. doi: 10.1186/s12891-020-03379-y
3. Cho CY, Hwang YS, Cherng RJ. Musculoskeletal symptoms and associated risk factors among office workers with high workload computer use. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012 Sep;35(7):534–40.

- doi: 10.1016/j.jmpt.2012.07.004. Epub 2012 Aug 27.
4. Brandt M, Sundstrup E, Jakobsen MD, et al. Association between Neck/Shoulder Pain and Trapezius Muscle Tenderness in Office Workers. *Pain Res Treat*. 2014;2014:352735. doi: 10.1155/2014/352735. Epub 2014 Mar 27.
5. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
6. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):76-84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76-84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 (In Russ.)].
7. Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахциалгия и люмбоишиалгия: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский Совет*. 2024;(12):86-94. doi: 10.21518/ms2024-309 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumbosciaticgia: A single effective approach to solving the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(12):86-94. doi: 10.21518/ms2024-309 (In Russ.)].
8. Elbinoune I, Amine B, Shyen S, et al. Chronic neck pain and anxiety-depression: prevalence and associated risk factors. *Pan Afr Med J*. 2016 May 27;24:89. doi: 10.11604/pamj.2016.24.89.8831
9. Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275-95. doi: 10.1002/ejp.1679. Epub 2020 Nov 12.
10. Adam K, Gibson L, Cook M. Injury prevention in the meat industry: Limited evidence of effectiveness for ergonomic programs in reducing the severity of musculoskeletal injuries. *Aust Occup Ther J*. 2016 Feb;63(1):59-60. doi: 10.1111/1440-1630.12276
11. Johnston V, Chen X, Welch A, et al. A cluster-randomized trial of workplace ergonomics and neck-specific exercise versus ergonomics and health promotion for office workers to manage neck pain — a secondary outcome analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jan 12;22(1):68. doi: 10.1186/s12891-021-03945-y
12. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, et al. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018 Mar-Apr;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.09.003. Epub 2017 Sep 6.
13. Tunwattanapong P, Kongkasuwan R, Kuptniratsaikul V. The effectiveness of a neck and shoulder stretching exercise program among office workers with neck pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016 Jan;30(1):64-72. doi: 10.1177/0269215515575747. Epub 2015 Mar 16.
14. Li Y, Li S, Jiang J, Yuan S. Effects of yoga on patients with chronic nonspecific neck pain: A PRISMA systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14649. doi: 10.1097/MD.00000000000014649
15. Rasmussen-Barr E, Halvorsen M, Bohman T, et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic neck pain — a systematic review and meta-analysis of systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Oct 12;24(1):806. doi: 10.1186/s12891-023-06930-9
16. Akodu AK, Nwanne CA, Fapojuwo OA. Efficacy of neck stabilization and Pilates exercises on pain, sleep disturbance and kinesiophobia in patients with non-specific chronic neck pain: A randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2021 Apr;26:411-9. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.09.008. Epub 2020 Oct 3.
17. Varol U, Valera-Calero JA, Sanchez-Jimenez E, et al. Levator Scapulae Stiffness Measurement Reliability in Individuals with and without Chronic Neck Pain by Experienced and Novel Examiners. *Sensors (Basel)*. 2024 Jan 3;24(1):277. doi: 10.3390/s24010277
18. Mueller J, Weinig J, Niederer D, et al. Resistance, Motor Control, and Mindfulness-Based Exercises Are Effective for Treating Chronic Nonspecific Neck Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis and Dose-Response Meta-Regression. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2023;53(8):420-59. doi: 10.2519/jospt.2023.11820
19. Park SH, Lee MM. Effects of Lower Trapezius Strengthening Exercises on Pain, Dysfunction, Posture Alignment, Muscle Thickness and Contraction Rate in Patients with Neck Pain; Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2020 Mar 23;26:e920208. doi: 10.12659/MSM.920208
20. Tsiringakis G, Dimitriadis Z, Triantafyllou E, McLean S. Motor control training of deep neck flexors with pressure biofeedback improves pain and disability in patients with neck pain: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2020 Dec;50:102220. doi: 10.1016/j.msksp.2020.102220. Epub 2020 Jul 24.
21. Tsang SMH, So BCL, Lau RWL, et al. Comparing the effectiveness of integrating ergonomics and motor control to conventional treatment for pain and functional recovery of work-related neck-shoulder pain: A randomized trial. *Eur J Pain*. 2019 Jul;23(6):1141-52. doi: 10.1002/ejp.1381. Epub 2019 Mar 11.
22. Khosrokiani Z, Letafatkar A, Gladin A. Lumbar motor control training as a complementary treatment for chronic neck pain: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2022;36(1):99-112. doi: 10.1177/02692155211038099
23. Toprak Celenay S, Mete O, Sari A, Ozer Kaya D. A comparison of kinesio taping and classical massage in addition to cervical stabilization exercise in patients with chronic neck pain. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101381. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101381. Epub 2021 Apr 2.
24. Ay S, Konak HE, Evcik D, Kibar S. The effectiveness of Kinesio Taping on pain and disability in cervical myofascial pain syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Mar-Apr;57(2):93-9. doi: 10.1016/j.rbre.2016.03.012. Epub 2016 May 10.
25. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Ивонков АН, Джутова ЭД. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2012;(5):36-40. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html [Solovieva EYu, Karneev AN, Ivanokov AN, Dzhotova ED. Dextketoprofen in the treatment of acute back pain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. Available at: https://umedp.ru/articles/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html (In Russ.)].
26. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
27. Шавловская ОА. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2012;(2):66-9. Доступно по ссылке: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketoprofena-trometamol-v-l/

[Shavlovskaya OA. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexametoprolol (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(2):66-9. Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketoprofena-trometamol-v-1/ (In Russ.)].

28. Головачева АА, Головачева ВА. Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain

and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52 (In Russ.)].

29. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.12.2024 / 24.03.2025 / 25.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Строков И.А. <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Фатеева Т.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5502-9757>

Лекарственные дискинезии при приеме флувоксамина



Каток А.А.^{1,2}, Хасанова Д.М.^{3,4}, Хасанов И.А.⁴

¹Кафедра психиатрии и медицинской психологии и ⁴кафедра цифровых технологий в здравоохранении ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²ООО «Научно-медицинский центр Яхиных», Казань; ³центр экстрапирамидных заболеваний ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Казань
^{1,4}Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420141, Казань, ул. Кул Гали, 9/95; ³Россия, 420063, Казань, ул. Исаева, 5

Лекарственно-индуцированные расстройства движений (ЛИДР) представляют собой значимую проблему в клинической практике, особенно в контексте использования психотропных препаратов. Эти расстройства могут существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводить к дополнительным трудностям в лечении основного заболевания. В последние годы наблюдается рост интереса к этой теме, что связано с увеличением числа назначаемых антидепрессантов и антипсихотиков, а также с повышением осведомленности о возможных побочных эффектах. Флувоксамин является одним из наиболее распространенных селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, и его назначение ассоциируется с риском развития таких нежелательных явлений, как дистония и тремор. Это подчеркивает необходимость внимательного мониторинга состояния пациентов и оценки соотношения риска и пользы при его назначении. Актуальность проблемы также усиливается тем фактом, что ЛИДР могут проявляться по-разному у разных пациентов, что требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае. В связи с этим важно продолжать исследования в этой области для лучшего понимания механизмов возникновения и методов лечения ЛИДР. Представлен клинический случай развития дозозависимого ЛИДР у пациента с обсессивно-компульсивным расстройством, принимавшего флувоксамин в дозе 225 мг/сут. В качестве лечения острых двигательных расстройств, вызванных флувоксамином, рассматривается использование амантадина сульфата (ПК-Мерц), который обладает комплексным действием на нейротрансмиттерные системы и показал эффективность в купировании данного нежелательного явления. Следует отметить, что флувоксамин может иметь и потенциальное положительное влияние на поздние дискинезии и хорею, однако механизмы этого эффекта остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные двигательные расстройства; лекарственная дистония; антидепрессант; флувоксамин; амантадина сульфат; ПК-Мерц.

Контакты: Алена Алямовна Каток; alenaakatok@gmail.com

Для ссылки: Каток АА, Хасанова ДМ, Хасанов ИА. Лекарственные дискинезии при приеме флувоксамина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-82-86

Drug-induced dyskinesia when taking Fluvoxamine

Katok A.A.^{1,2}, Khasanova D.M.^{3,4}, Khasanov I.A.⁴

¹Department of psychiatry and medical psychology and ⁴Department of Digital Technologies in Healthcare, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Scientific Medical Center Yakhinykh LLC, Kazan; ³Center for extrapyramidal diseases, Hospital for War Veterans, Kazan

^{1,4}49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²9/95, Kul Gali St., Kazan 420141, Russia; ³5, Isaeva St., Kazan 420063, Russia

Drug-induced movement disorders (DIMD) are a significant problem in clinical practice, especially in the context of the use of psychotropic drugs. These disorders can significantly worsen the quality of life of patients and lead to additional difficulties in the treatment of the underlying disease. In recent years, there has been a growing interest in this topic, which is associated with an increase in the number of antidepressants and antipsychotics prescribed and an increasing awareness of possible side effects. Fluvoxamine is one of the most common selective serotonin reuptake inhibitor, and its use is associated with the risk of developing adverse phenomena such as dystonia and tremor. This emphasizes the need for careful monitoring of the patient's condition and assessment of the risk/benefit ratio. The relevance of the problem is also reinforced by the fact that DIMD can manifest differently in different patients, requiring an individualized approach in each case. In this regard, it is important to continue research in this area in order to better understand the mechanisms of occurrence and methods of treatment of DIMD. We describe a clinical case of the development of dose-dependent DIMD in a patient with an obsessive-compulsive disorder who took Fluvoxamin at a dose of 225 mg/day. As a treatment of acute motor disorders caused by Fluvoxamin, the use of amantadine sulfate (PK-Merz) is being considered, which has a complex effect on neurotransmitter systems and has been shown to be effective in stopping this undesirable phenomenon. It should be noted that Fluvoxamin may have a beneficial effect in tardive dyskinesia and chorea, but the mechanisms of this effect are still poorly understood.

Keywords: drug-induced motor disorders; dystonia drug-induced; antidepressant; Fluvoxamine; Amantadine Sulfate; PK-Merz.

Contact: Alena Alyamovna Katok; alenaakatok@gmail.com

For reference: Katok AA, Khasanova DM, Khasanov IA. Drug-induced dyskinesia when taking Fluvoxamine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-82-86

В клинической практике лекарственно-индуцированные двигательные расстройства (ЛИДР) могут быть вызваны разными группами лекарственных препаратов. Большинство двигательных расстройств возникают вследствие приема типичных и атипичных антипсихотических препаратов. Хотя наиболее часто ЛИДР вызываются применением препаратов, прямо блокирующих дофаминергические рецепторы, следует помнить о других, недофаминблокирующих средствах. Среди таких препаратов — антидепрессанты, противосудорожные средства, стабилизаторы настроения, центральные противорвотные препараты, блокаторы кальциевых каналов и многие другие, которые даже при использовании в терапевтических дозах тоже могут вызывать двигательные нарушения [1–6].

Классификация ЛИДР разнообразна. Наиболее часто используют разделение ЛИДР по феноменологии и времени появления по отношению к экспозиции причинного лекарственного препарата. Так, выделяют острые (развивающиеся в течение нескольких часов — двух дней после начала терапии или увеличения дозы причинного препарата), подострые (развивающиеся в течение нескольких недель)

и тардивные/поздние (развивающиеся в течение 3 мес и более) ЛИДР [7]. ЛИДР могут проявляться тремором, дистониями, паркинсонизмом, миоклонией и акатизией, а также тяжелыми синдромами: злокачественным нейролептическим синдромом (и его частным случаем — синдромом паркинсонизма-гиперпирексии), серотониновым синдромом (см. таблицу) [7, 8].

Антидепрессанты являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств и имеют широкий спектр показаний — от депрессии, тревоги и обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) до соматических нарушений, например энуреза, хронической боли или расстройств пищевого поведения [9–11]. Они могут вызывать ряд нежелательных реакций, включая расстройства пищеварения, сексуальную дисфункцию, усталость или сонливость, а также ЛИДР [12].

Мы представляем клинический случай острой лекарственной дистонии на фоне монотерапии флувоксамином, который считается одним из наиболее безопасных препаратов и не имеет большого количества описанных случаев нежелательных реакций в мировой литературе.

Классификация ЛИДР согласно DSM-V и МКБ-10 [7, 8] DIMD classification according to DSM-V and ICD-10 [7, 8]

Феноменологический синдром	Группа расстройств согласно DSM-V	Группа расстройств согласно МКБ-10
Паркинсонизм	Лекарственно-индуцированный паркинсонизм	Другие формы вторичного паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами (G21.1) Вторичный паркинсонизм, вызванный другими внешними факторами (G21.2)
Дистония	Лекарственно-индуцированная острая дистония Тардивная дистония	Дистония, вызванная лекарственными средствами (G24.0)
Акатизия	Лекарственно-индуцированная острая акатизия	Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения: акатизия (медикаментозная) (ятрогенная) (G25.8)
Тремор	Лекарственно-индуцированный постуральный тремор	Тремор, вызванный лекарственным средством (G25.1)
Миоклония	—	Миоклонус: миоклонус, вызванный лекарственным средством (G25.3)
Тики	—	Тики, вызванные лекарственными средствами, и другие тики органического происхождения (G25.6)
Дискинезия / хорея	Тардивная дискинезия	Хорея, вызванная лекарственным средством (G25.4) Другие виды хорей (G25.5)
Злокачественный нейролептический синдром	Злокачественный нейролептический синдром	Злокачественный нейролептический синдром (G21.0)
Другое	Другие лекарственно-индуцированные расстройства движений	—

Примечание. DSM-V — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 37 лет, впервые обратился на прием к психиатру с жалобами на тревогу, ритуалы, утомляемость.

Анамнез жизни (со слов пациента).

Наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Родился первым из двух детей, 7-месячным, некоторое время был в кювезе. Отношения в семье хорошие. Раннее развитие без особенностей. Посещал детский сад с 3 до 7 лет. В детском саду друзья были, участвовал в утренниках, рассказывал стихи, танцевал. В школу пошел с 7 лет. Учился удовлетворительно, в школе посещал кабинет логопеда. По характеру спокойный, общительный, мнительный, впечатлительный. Со школьными друзьями общается «до сих пор». Из хобби: играл в футбол, посещал каратэ «без энтузиазма». После окончания 11-го класса поступил в институт на информационно-библиотечный факультет. Учился на бюджетной основе 5 лет (окончил специалитет). Учеба давалась хорошо, «лучше, чем в школе». В армии не служил в связи с плохим зрением. После окончания вуза устроился на работу, работает специалистом по вводу и обработке информации с помощью компьютера. На одном месте работает 13 лет. Коллектив на работе хороший, «я на хорошем счету, адаптирован, всех знаю». Рабочее место содержит в чистоте. До 30 лет жил с родителями. В настоящее время проживает с женой и ребенком. Отношения в браке «замечательные». С 24 лет курит сигареты, одна пачка за два-три дня. Употребле-

ние психоактивных веществ отрицает. Алкоголь впервые попробовал в 17 лет, предпочитает пиво, выпивает «по праздникам — Новый год, день рождения», максимальная толерантность — 1,5 л пива, рвотный рефлекс утрачен. Не похмеляется, запои отрицает. Последний раз употреблял алкоголь год назад. На учете у наркологов не состоит.

Анамнез болезни. С 12–13 лет в течение 6 мес часто мыл руки по пять раз подряд, так как было ощущение, что помыл «не до конца», боялся микробов, мыл по 2–5 мин; затем мама заметила странное поведение, поругала, успокоился, стал мыть руки «как обычно». В студенческое время, в течение года, были мысли: «Если прочитаешь про плохое, нужно прочитать хорошее». Когда встречался с девушкой, сложился ритуал: «Если появлялись негативные мысли, нужно было проговорить внутри себя хорошие мысли». В период пандемии COVID-19 (2020) сформировался новый ритуал — «Бог спаси и помоги», который нужно было проговаривать про себя. Это нужно было сделать на любой триггер: подумал что-то плохое, либо увидел фото покойника, либо произошла любая плохая ситуация и т. д. Также отмечает эпизоды, когда мог вернуться домой, чтобы проверить, закрыта ли дверь, выключен ли свет, выключен ли газ. Начал бояться проклятий, в том числе боялся проклясть случайно друзей. Состояние ухудшилось в начале 2024 г.: усилилась тревога, нарушился сон, снизилось настроение, в связи с чем обратился за помощью к психиатру.

Психический статус на момент первичного обращения. Одет опрятно, аккуратно. Сел поближе к врачу. Внешне спокоен. Говорит тихим голосом. Ориентирован в месте, времени и в собственной личности. Пациенту трудно концентрировать внимание, фиксирован на своих переживаниях. Сам называет свой предположительный диагноз — «обсессивно-компульсивное расстройство» (читал соответствующие материалы в интернете). Фон настроения снижен. Плаксивость отрицает: «Я подавлен во время ОКР, тревога связана с ОКР». Отмечает три триггера, которые вызывают навязчивые мысли: огонь — «необходимо зажечь огонь с хорошей мыслью», вода — «когда течет, уходят хорошие мысли», зеркало — «проходишь мимо зеркала — в него нельзя смотреть, можно проклянуть». Мышление в обычном темпе, последовательное. Галлюцинаторно-бредовую продукцию отрицает. Аппетит хороший (масса тела 50 кг), вкус пищи чувствует, удовольствие от пищи получает. Суицидальные мысли категорически отрицает.

Когнитивных нарушений не выявлено. По обсессивно-компульсивной шкале Йеля–Брауна — 23 балла (средняя степень тяжести ОКР).

Выставлен **диагноз:** ОКР. Смешанные навязчивые мысли и действия.

Рекомендован к приему флувоксамин по 50 мг вечером внутрь с постепенной титрацией дозы раз в неделю с шагом 25 мг.

В первые дни приема флувоксамина снижался аппетит, в первый месяц отмечались запоры по 3–4 дня. Спустя 12 нед связался с врачом и сообщил, что на фоне дозы флувоксамина 50 мг утром и 175 мг вечером (последнее повышение дозы менее 48 ч назад) ночью имели место «сильные мышечные подергивания» в правой руке, ноге и в лице, мешающие уснуть.

Пациент сделал видеозапись эпизода непроизвольных движений с помощью смартфона для предъявления врачу. На следующий день видеозапись была предъявлена лечащему врачу-психиатру.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):82–86

Рекомендовано сразу снизить дозу флувоксамина до 125 мг вечером, увеличить прием жидкости. На следующий день гиперкинезы сохранились, флувоксамин был отменен. Со слов пациента, «подергивания мышц» стали возникать не только в вечернее время, но и в период покоя в течение дня. В связи с этим был рекомендован амантадина сульфат (ПК-Мери) по 100 мг внутрь утром один раз в день. Пациент был направлен на прием к неврологу центра экстрапирамидной патологии, осмотрен неврологом через неделю.

Пациент в ясном сознании, контактен. Менингеальных знаков нет. Зрачки равные, движения глаз в полном объеме, саккады не замедлены. Нарушений чувствительности, прозопареза нет. Глотание и фонация сохранены. Парезов конечностей нет, сухожильные рефлексы равные, оживлены. Ходьба не нарушена. Легкий интенционный тремор при пальценосовой и пяточно-коленной пробах с двух сторон. Функцию тазовых органов контролирует. Непроизвольных дистонических гиперкинезов в лице и теле на момент осмотра не выявлено. На видеозаписи наблюдаются неритмичные дистонические гиперкинезы оробукуллингвальной области с вовлечением платизмы, усиливающиеся при произвольных движениях, разговоре; нестереотипные, неритмичные дискинезии с тоническим компонентом в правой верхней и правой нижней конечности с подгибанием пальцев стопы с нарушением функции опоры и болью (до 6 баллов по цифровой рейтинговой шкале боли). Зависимости от движений не выявлено.

Диагноз: острые лекарственные дискинезии (флувоксамин) в форме умеренных генерализованных дистонических гиперкинезов оробукуллингвальной области, верхних и нижних конечностей, с тоническим компонентом, больше справа, с подгибанием пальцев стопы и нарушением функции опоры.

Рекомендовано: назначение препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с осторожностью, лечение основного заболевания, когнитивно-поведенческая психотерапия, продолжить прием ПК-Мери (амантадина сульфат) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующей постепенной отменой.

В последующем, после завершения терапии, двигательные нарушения больше не возникали.

Обсуждение

Флувоксамин, препарат из группы СИОЗС, используется для лечения депрессий и кластера тревожных расстройств, а также ОКР. Флувоксамин избирательно ингибирует обратный нейрональный захват серотонина из синаптической щели, блокируя мембранный насос пресинаптической мембраны, что способствует усилению серотонинергической передачи и снижению обмена серотонина. Препарат также блокирует обратный захват серотонина в тромбоцитах, незначительно влияет на обратный захват дофамина и норадреналина и прямо не влияет на гистаминергические, альфа- и бета-адренергические, М-холинергические, дофаминергические рецепторы [13]. Несмотря на хорошую переносимость, флувоксамин, как и любые антидепрессанты, может вызывать различные двигательные расстройства, которые важно учитывать в клинической практике. В результате постмаркетинговых исследований на базе VigiBase (база данных Всемирной организации здравоохранения по фармаконадзору) было показано, что флувоксамин статистически значимо чаще вызывает дистонию и тремор в качестве нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с други-

ми типами НЯ [14]. Однако авторы сами указывают на ограничения в виде отсутствия системных программ оценки НЯ антидепрессантов и недостаточную частоту публикаций клинических случаев таких НЯ.

Случаи НЯ при приеме флувоксамина довольно разнообразны. Так, D. Gupta и соавт. [15] сообщали о развитии такого редкого НЯ, как тикозные гиперкинезы, у пациентки с ОКР после начала приема флувоксамина, которые купировались после снижения дозы. Авторы указывают на потенциальную дозозависимую взаимосвязь НЯ и препарата. Некоторыми авторами представлены случаи возникновения тяжелого акинетико-ригидного синдрома или ухудшения существующего паркинсонизма после приема флувоксамина. Состояние пациентов драматически улучшалось после прекращения приема препарата [16, 17].

В представленном нами клиническом наблюдении НЯ в виде дистонического гиперкинеза развилось при увеличении дозы, что позволяет предположить дозозависимый характер возникновения острых двигательных расстройств. Следует отметить, что, кроме отмены препарата, применение ПК-Мерц позволило полностью купировать НЯ.

ПК-Мерц (амантадина сульфат), алифатический первичный амин, обладающий комплексным действием на нейротрансмиссионные системы в базальных ганглиях, одобрен для лечения болезни Паркинсона и ЛИДР [18]. Его фармакологическое действие уникально тем, что сочетает в себе дофаминергические и глутаматергические свойства, это объясняет его двойное влияние на признаки и симптомы паркинсонизма и ЛИДР [19]. В настоящее время выделяют следующие доказанные механизмы действия амантидинов: стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний, увеличение синтеза дофамина и уменьшение его обратного захвата, а также повышение чувствительности дофаминовых рецепторов. Следует обратить внимание на то, что амантидин обладает нейропротективным действием, которое связывают с блокадой NMDA-рецепторов. Также в экспериментальных условиях амантидин предотвращал активацию микроглии и продукцию провоспалительных факторов, повышал экспрессию нейротрофических факторов [20].

Исследования показывают, что амантидин имеет более благоприятный профиль переносимости, чем антихолинэргические препараты, у пациентов с ЛИДР [18].

Существует несколько теорий возникновения острых дистонических реакций при применении СИОЗС, в том числе флувоксамина. Во-первых, один из предполагаемых механизмов связан с тормозным влиянием высоких концентраций серотонина на дофаминовую нейротрансмиссию [21]. В экспериментальных моделях на мышах длительное применение флувоксамина приводило к 75% снижению частоты выброса дофамина в синаптическую щель в вентральной области покрышки и черной субстанции [22]. Другая теория представляет собой допущение, что применение СИОЗС приводит к манифестации ЛИДР только у пациентов с предшествующим дисбалансом моноаминов в базальных ганглиях, который феноменологически не проявлялся ранее [23]. Также есть сведения, что флувоксамин опосредованно увеличивает количество дофаминовых рецепторов, что приводит к их сенситизации и возникновению гиперкинезов. Если этиологический путь развития дистонии включает серотониновую модуляцию дофаминовых или холинэргических нейронов, то можно ожидать, что весь класс

СИОЗС будет оказывать неблагоприятное воздействие на двигательную систему [24].

В литературе описаны клинические наблюдения положительного влияния флувоксамина на тардивные дискинезии и хорею. Y. Albayrak и соавт. [25] представили серию из пяти клинических наблюдений положительного эффекта применения флувоксамина для лечения поздних дискинезий у пациентов с постпсихотическим депрессивным эпизодом. При приеме флувоксамина в дозе 200 мг/сут у пациентов уменьшились проявления тардивных дискинезий. Также Y. Albayrak и соавт. [26] представили описание случая 38-летнего пациента с генетически установленной болезнью Гентингтона, у которого при приеме флувоксамина помимо основного антидепрессивного эффекта значительно уменьшились хореические гиперкинезы.

Механизмы, с помощью которых флувоксамин положительно влияет на поздние двигательные расстройства, уменьшая их, до конца не изучены. Считается, что флувоксамин действует как агонист сигма-1-рецепторов, модулирующих дофаминергическую активность в головном мозге, особенно в стриатуме, потенциально уменьшая гиперкинетические движения [27]. E.T. Uslu и соавт. [28] показали на мышинной модели, что применение флувоксамина уменьшает выраженность тардивных дискинезий, а также положительно влияет на уровни биохимических маркеров нейродегенерации и нейровоспаления (нейротрофический фактор мозга, фактор роста нервов, супероксидмутаза).

Такое взаимодействие с рецепторами может объяснить как возникновение острых ЛИДР, так и улучшение поздних ЛИДР в различных контекстах. Вопрос, несомненно, остается предметом дискуссии и требует дальнейшего изучения.

В свою очередь значимую роль в своевременной постановке диагноза в описываемом нами случае сыграла самостоятельная видеозапись эпизодов гиперкинезов пациентом. Повсеместное использование современных гаджетов предоставляет новые возможности для сбора анамнеза и фиксации нарушений своего состояния самими пациентами. Это касается как wellness-устройств (умные часы, фитнес-трекеры и др.), так и устройств «общего назначения» (например, смартфоны с функцией видео- и аудиозаписи). Сбор и последующий анализ такой информации может обеспечивать более объективную и точную оценку нарушений врачом, особенно когда дело касается преходящих состояний.

Заключение

Таким образом, несмотря на хорошую переносимость флувоксамина, существует возможность развития ЛИДР. Назначение СИОЗС требует от врача сопоставления рисков и пользы и тщательного мониторинга состояния пациента. Двойственная роль флувоксамина как в развитии, так и в потенциальном лечении определенных двигательных расстройств подчеркивает сложность его фармакологических эффектов и необходимость дальнейших исследований для выяснения его механизмов и терапевтического потенциала. Врачи должны учитывать потенциальные НЯ при назначении флувоксамина, особенно пациентам с двигательными расстройствами в анамнезе или тем, кто длительное время получает антипсихотическое лечение. Применение ПК-Мерц (амантадина сульфат) эффективно для лечения острых дистонических реакций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bakheit A. The syndrome of motor restlessness — a treatable but under-recognised disorder. *Postgrad Med J*. 1997 Sep;73(863):529-30. doi: 10.1136/pgmj.73.863.529
2. Casey DE. Tardive dyskinesia. *West J Med*. 1990 Nov;153(5):535-41.
3. Mena MA, de Yebenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov;5(6):759-71. doi: 10.1517/14740338.5.6.759
4. Orti-Pareja M, Jimenez-Jimenez FJ, Vázquez A, et al. Drug-induced tardive syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 1999 Apr;5(1-2):59-65. doi: 10.1016/s1353-8020(99)00015-2
5. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*. 1999 Sep 4;319(7210):623-6. doi: 10.1136/bmj.319.7210.623
6. Lustig A. Drug-Induced Movement Disorders. *Perspect Neurophysiol Neurogen Speech Lang Disord*. 2015;25(2):70. doi: 10.1044/nnsld.25.2.70
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994. 886 p. ISBN 978-0-89042-061-4. ISBN 978-0-89042-062-1. ISBN 0-89042-061-0. Available at: <https://www.appi.org/products/dsm>
8. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
9. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA*. 2015 Nov 3;314(17):1818-31. doi: 10.1001/jama.2015.13766
10. Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ*. 2010 Mar 26;340:c1468. doi: 10.1136/bmj.c1468
11. Revet A, Montastruc F, Raynaud JP, et al. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):327-35. doi: 10.1097/JCP.0000000000000891
12. Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. *World J Biol Psychiatry*. 2018 Aug;19(5):330-48. doi: 10.1080/15622975.2017.1379609. Epub 2017 Oct 6. Erratum in: *World J Biol Psychiatry*. 2018 Aug;19(5):i. doi: 10.1080/15622975.2018.1427669
13. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/fluvoxamin-1036>
14. Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun 16;20(1):308. doi: 10.1186/s12888-020-02711-z
15. Gupta D, Bhardwaj A, Prakash R, Jose N. Fluvoxamine-induced tics: A rare phenomenon. *Arch Med Health Sci*. 2022;10:274-6. doi: 10.4103/amhs.amhs_207_22
16. Wils V. Extrapyramidal symptoms in a patient treated with fluvoxamine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Apr;55(4):330-1. doi: 10.1136/jnnp.55.4.330
17. Meco G, Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N. Worsening of parkinsonism with fluvoxamine — two cases. *Hum Psychopharmacol Clin Exper*. 1994;9(6):439-41. doi: 10.1002/HUP.470090607
18. Caroff SN, Jain R, Morley JF. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2020 Aug;32(3):198-208.
19. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1048-56. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0. Epub 2021 Oct 19.
20. Катунина ЕА. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 [Katunina EA. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the context of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 (In Russ.)].
21. Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 1997 Dec;31(12):1481-9. doi: 10.1177/106002809703101208
22. Jimenez-Jimenez F, Molina J. Extrapyramidal Symptoms Associated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *CNS Drugs*. 2000;14:367-79. doi: 10.2165/00023210-200014050-00004
23. Artieda J, Garcia De Casasola MC, Pastor MA, et al. Bases fisiopatológicas de la distonia [The pathophysiological basis of dystonia]. *Rev Neurol*. 2001 Mar 16-31;32(6):549-58 (In Span.).
24. Palop V, Jimenez MJ, Catalan C, Martinez-Mir I. Acute dystonia associated with fluvoxamine-metoclopramide. *Ann Pharmacother*. 1999 Mar;33(3):382. doi: 10.1345/aph.18205
25. Albayrak Y, Hashimoto K. Beneficial effects of the sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia in patients with postpsychotic depressive disorder of schizophrenia: report of 5 cases. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6):PCC.12br01401. doi: 10.4088/PCC.12br01401. Epub 2012 Nov 8.
26. Albayrak Y, Ugurlu GK, Ugurlu M, Cayköylü A. Beneficial Effects of Fluvoxamine for Chorea in a Patient With Huntington's Disease: A Case Report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6):PCC.12i01369. doi: 10.4088/PCC.12i01369
27. Albayrak Y, Ezbay Y. P-1123 — Beneficial Effects of Fluvoxamine for Tardive Dyskinesia: Report of two Cases. *Eur Psychiatry*. 2012;27:1. doi: 10.1016/S0924-9338(12)75290-2
28. Uslu ET, Mengi M, Beyazyüz E, et al. The effects of sigma-1 agonist fluvoxamine on experimental induced tardive dyskinesia model in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023 Aug 30;126:110787. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110787. Epub 2023 May 23.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.01.2025 / 27.03.2025 / 28.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каток А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9046-3532>

Хасанова Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1831-330X>

Хасанов И.А. <https://orcid.org/0000-0001-9935-3284>

Дискогенная поясничная боль вследствие трещины фиброзного кольца



Исайкин А.И.¹, Ахмеджанова Л.Т.^{1,2}, Вахнина Н.В.¹, Исайкин И.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Поясничная боль (ПБ) чаще всего вызвана поражением межпозвоночных дисков (МПД), фасеточных суставов и/или крестцово-подвздошного сочленения и расценивается в таких случаях как неспецифическая ПБ (НПБ). Патогенетической основой аксиальной дискогенной боли (ДБ) являются воспалительная реакция и прорастание нервных волокон в структуры МПД. ДБ подтверждает положительный эффект от эпидурального введения местных анестетиков и глюкокортикоидов. Одним из малоизвестных вариантов ДБ является трещина фиброзного кольца (ТФК), которая определяется при магнитно-резонансной томографии в T2-взвешенном режиме в виде зоны высокоинтенсивного сигнала в задних отделах фиброзного кольца. В качестве лечения первой линии НПБ рекомендуются информирование пациента, советы по сохранению активности, лечебная физкультура и мануальная терапия. Методом выбора медикаментозной терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты. Представлено наблюдение двух пациентов с НПБ, у которых выявлена ТФК, а в качестве терапии были эффективны образовательная программа, использование Аэртала в качестве НПВП и Мидокалма Лонг как миорелаксанта. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с НПБ.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; аксиальная дискогенная боль; ацеклофенак; метод МакКензи; трещина фиброзного кольца; зоны высокоинтенсивного сигнала в задних отделах фиброзного кольца; трансламинарная блокада.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ, Вахнина НВ, Исайкин ИА. Дискогенная поясничная боль вследствие трещины фиброзного кольца. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-87-92

Discogenic lumbar pain due to fibrous ring rupture

Isaykin A.I.¹, Akhmedzhanova L.T.^{1,2}, Vakhnina N.V.¹, Isaykin I.A.¹

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

In most cases, pain in the lumbar spine is caused by damage to the intervertebral discs (IVD), facet joints and/or sacroiliac joints and in these cases is regarded as non-specific lumbar pain (NLP). The pathogenetic basis of axial discogenic pain (DP) is inflammation and ingrowth of nerve fibers into the structure of IVD. DP is confirmed by the positive effect of epidural administration of local anesthetics and glucocorticoids. One of the little-known DP variants is the rupture of a fibrous ring (RFR), which is detected by magnetic resonance imaging in the T2 weighted mode as a zone with high signal intensity in the posterior segments of a fibrous ring. The recommended first-line treatment for NLP is patient's education, tips for maintaining activity, physiotherapy exercises and manual therapy. For the drug therapy nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxers are used. We describe two clinical observations of patients with NLP with RFR. Educational program, Aertal as NSAID and Mydocalm Long as muscle relaxer were effective in terms of therapy. The issues of optimization of treatment of patients with NLP are discussed.

Keywords: non-specific back pain; axial discogenic pain; aceclofenac; McKenzie method; fibrous ring rupture; high-intensity signal zones in the posterior segments of the fibrous ring; translaminar block.

Contact: Alexey Ivanovich Isaykin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaykin AI, Akhmedzhanova LT, Vakhnina NV, Isaykin IA. Discogenic lumbar pain due to fibrous ring rupture. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-87-92

Скелетно-мышечная (неспецифическая) поясничная боль (ПБ) — это боль в нижней части спины, обусловленная поражением элементов скелетно-мышечной системы и не связанная с радикулопатией, поясничным стенозом или специфическими причинами. Термин «неспецифическая боль» используется в связи с трудностью выявления анато-

мического источника и одинаковой тактикой лечения на первом амбулаторном этапе. Группа пациентов с неспецифической ПБ (НПБ) неоднородна, и при неэффективности первого этапа терапии необходимо дифференцированное лечение в условиях специализированного отделения, включая применение интервенционных методик. В этом случае

определение причины боли является принципиальной задачей. Основными источниками НПБ являются межпозвоночные диски (МПД), фасеточные суставы и крестцово-подвздошное сочленение (КПС) [1].

МПД состоит из хорошо гидратированного, богатого протеогликанами внутреннего пульпозного ядра (ПЯ), окруженного фиброзным кольцом (ФК), которое состоит из богатых коллагеном наружных пластин. Толщина пластин ФК меньше в задней части МПД, что делает эту область особенно уязвимой. ПЯ не содержит нервных окончаний. Иннервация имеется только в наружных пластинах ФК и осуществляется ветвями синувентральных нервов [2].

Крупные популяционные исследования показали наличие сильной взаимосвязи между дегенерацией МПД и болью в спине. Однако, в отличие от дискогенной радикулопатии, роль патологии МПД в развитии аксиальной дискогенной боли (ДБ) менее исследована. Дегенеративные изменения, определяемые по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), широко распространены в популяции, их частота увеличивается с возрастом, и нередко они бывают бессимптомными. Существует связь ПБ и таких МРТ-признаков, как трещина фиброзного кольца (ТФК), изменения в субхондральных отделах тел позвонков (Модик 1 и 2) и грыжи диска [3]. ТФК определяется в T2-взвешенном режиме как зона высокоинтенсивного сигнала (ЗВИС) в задних отделах ФК и является малоизвестной причиной аксиальной ДБ. Ниже мы представляем два наблюдения таких состояний.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Н., 34 лет, обратился с жалобами на ПБ до 6 баллов по цифровой рейтинговой шкале оценки боли (ЦРШ), боль усиливалась при движении (особенно при сгибании). Заболел остро после спортивной нагрузки 4 нед назад, когда почувствовал острую, сковывающую движения боль. Соматически здоров. Лечился амбулаторно и стационарно (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, миорелаксанты, витамины группы В, дексаметазон внутривенно капельно) с незначительным эффектом. Проведено МРТ-исследование, результаты которого были интерпретированы как протрузия МПД L_{II–III} (рис. 1).

Пациент поступил в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета. При неврологическом обследовании патологии не выявлено. При нейроортопедическом обследовании определялся вертебральный синдром в виде негрубой кифосколиотической деформации поясничного отдела позвоночника, напряжения паравerteбральных мышц. Отмечался феномен централизации Маккензи: боль локализовалась преимущественно по средней линии спины при повторном сгибании-разгибании. Боль носила глубинный характер, усиливалась при сгибании, интенсивном надавливании и перкуссии верхнепоясничных сегментов в положении пациента лежа на животе. Пробы на фасеточный синдром, дисфункцию КПС — отрицательные. При анализе МРТ-картины видна зона яркого высокоинтенсивного сигнала в T2-режиме в задних отделах ФК, не связанная с ПЯ, что соответствует картине поперечной трещины (см. рис. 1). Таким образом, пациенту был поставлен клинический диагноз «острая вертеброгенная люмбалгия, в генезе которой наиболее вероятна ТФК».

Пациенту была разъяснена причина боли, предоставлены рекомендации по образу жизни и информация о благоприятном

прогнозе, назначена разгибательная гимнастика МакКензи, мануальная терапия. Медикаментозная терапия включала назначение ацеклофенака (Аэртал) по 100 мг 2 раза в день, Мидокалм Лонг 450 мг по 1 таблетке в сутки в течение 14 дней. Боль значительно уменьшилась, но через 2 мес опять возобновилась. Пациенту выполнена эпидуральная трансламинарная инъекция 0,5% раствора новокаина 10 мл и дексаметазона 12 мг, после чего боль уменьшилась до 2–3 баллов по ЦРШ. Были рекомендованы продолжение выполнения гимнастики МакКензи и скандинавская ходьба. В течение последующих 2 лет боль не возобновлялась.

Клиническое наблюдение 2

Пациент П., 54 лет, обратился в КНБ Сеченовского Университета с жалобами на умеренную боль (5 баллов по ЦРШ) в нижней части спины, возникшую около недели назад. Боль развивалась исподволь, без видимых причин, регрессировала в покое и усиливалась при нагрузке. Соматически здоров. В неврологическом статусе патологии не найдено. При нейроортопедическом обследовании выявлены негрубые вертебральный и мышечно-тонический синдромы на поясничном уровне; тесты на дискогенную патологию — положительные, на фасеточный синдром и дисфункцию КПС — отрицательные. По данным МРТ-исследования в T2-режиме выявлена ЗВИС МПД L_{V–S₁}, которая может соответствовать концентрической ТФК (рис. 2).

На основании этого пациенту был поставлен клинический диагноз «острая вертеброгенная люмбалгия, в генезе которой наиболее вероятна ТФК».

Было проведено комплексное лечение, включавшее немедикаментозную терапию (в виде образовательной программы, гимнастики и мануальной терапии) и медикаментозное лечение: ацеклофенак (Аэртал) 100 мг 2 раза в день, Мидокалм Лонг 450 мг по 1 таблетке в сутки в течение 14 дней. Симптоматика регрессировала. При наблюдении в течение 3 мес рецидивов ПБ не отмечалось.

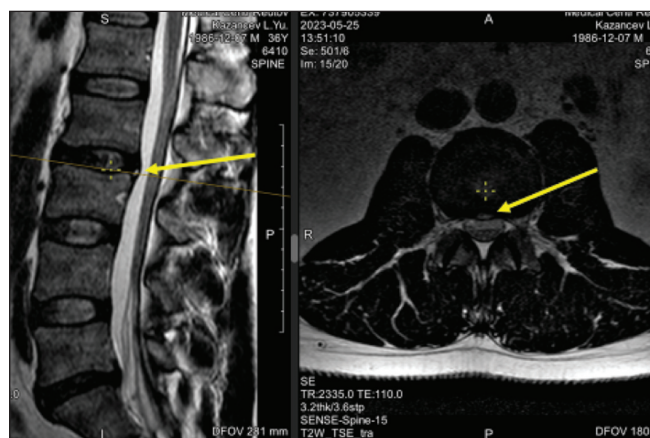


Рис. 1. МРТ пациента Н., 34 лет. ЗВИС в задних отделах ФК МПД L_{II–III} в сагитальной и аксиальной проекциях, соответствующая поперечной трещине (указана стрелками)

Fig. 1. MRI of patient N., 34 years old. The zone of high-intensity signal in the posterior segments of the fibrous ring of the L_{II–III} intervertebral disk is detected in sagittal and axial views, corresponding to the transverse rupture (indicated by arrows)

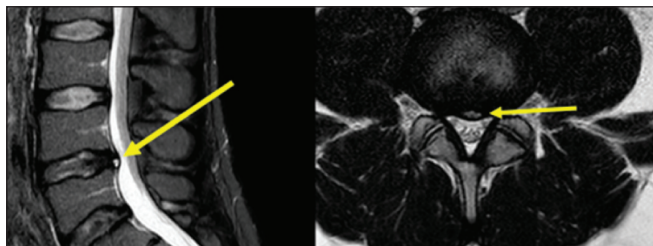


Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела пациента П., 54 лет. В T2-режиме определяется ЗВИС в МПД L₅–S₁ (указана стрелками), которая может соответствовать концентрической ТФК

Fig. 2. MRI of the lumbosacral spine of patient P., 54 years old. In T2 mode, a zone of high signal intensity is determined in the L₅–S₁ intervertebral disk (indicated by arrows), which may correspond to the concentric fibrous ring rupture

Обсуждение

Достижения в сфере визуализации, диагностических методов и специализированной помощи в области медицины позвоночника улучшили диагностику ПБ, однако выявление причин боли в спине остается сложной задачей [4]. Доля ДБ среди всех случаев НПБ варьирует от 16,9 до 26% [5].

Аксиальная ДБ характеризуется болью в пояснично-крестцовом отделе, усиливающейся при движениях. Возможна короткая иррадиация в ягодичную область, ногу (как правило, до колена), иногда с наличием невропатического компонента (в виде стреляющих, жгучих болей, парестезий). В клинической диагностике ДБ большое значение придать феномену централизации McKenzie, который характеризуется болью по средней линии спины, провоцирующей сгибанием, так как при этом увеличивается нагрузка на задние отделы МПД. Предполагаемый механизм заключается в возвращении смещенного ПЯ через трещину в диске в нормальное положение, что и вызывает боль. Аксиальная ДБ ощущается как глубинная, усиливающаяся при интенсивном надавливании и перкуссии соответствующего сегмента в положении лежа на животе. ДБ отличается значительной интенсивностью. Патогномичным симптомом ДБ является острое развитие кифосколиотической деформации, описываемое ранее как «анталгический сколиоз». В представленных клинических случаях продемонстрированы особенности клинической симптоматики у подобных пациентов в отсутствие других причин ПБ (фасеточного синдрома, дисфункции КПС).

Ограничения нейроортопедического тестирования при ДБ связаны с недостаточной стандартизацией методики, противоречивыми данными о ее чувствительности и специфичности. Достоверность диагностики возрастает при использовании комбинации клинических и параклинических методов [6–9].

Исследования биомеханики показали, что внешний слой ФК наиболее восприимчив к травмам во время сгибания и вращательных движений, когда создается максимальная нагрузка и МПД наименее защищен задними элементами позвоночного двигательного сегмента [10]. ПЯ МПД является одним из самых крупных иммуопривилегированных органов, который не имеет прямого контакта

с кровью. В 1986 г. Crock и соавт. предложили теорию «внутреннего разрыва МПД», согласно которой при разрыве ФК дегенерированного МПД запускается сложный каскад иммунных реакций с макрофагальной инфильтрацией, высвобождением воспалительных медиаторов, хемокинов, нейропептидов и активацией ферментов, разрушающих структуру МПД. Происходит прорастание болевых С-волокон вглубь диска с развитием нейрогенного воспаления и центральной сенсibilизацией на уровне сегментарных структур. Эта теория предполагает, что воспалительная реакция и прорастание нервных волокон в диск являются патогенетической основой аксиальной ДБ, в том числе обусловленной ТФК [11, 12].

Наиболее специфичным диагностическим методом для подтверждения дискогенной природы боли является рентгеновская или компьютерно-томографическая провокационная дискография (КТ-ПДГ), при которой в МПД медленно под давлением вводится рентгеноконтрастное вещество. Тест считается положительным при возникновении привычной для пациента боли интенсивностью выше 6 баллов по ЦРШ и развитии соответствующей картины на КТ-дискограмме. При этом контрольная инъекция в диск на другом уровне не должна вызывать боли.

При КТ-ПДГ оцениваются направление ТФК и степень разрыва ФК в соответствии с модифицированной классификацией дискограмм Далласа: 0-я степень – распространение контрастного вещества (КВ) ограничено ПЯ; 1-я степень – КВ распространяется радиально вдоль трещины, захватывая внутреннюю треть ФК; 2-я степень – распространение КВ на среднюю треть ФК; 3-я степень – на наружную треть ФК, очагово или радиально, на расстояние, не превышающее 30° окружности диска; 4-я степень – КВ распространяется на наружную треть ФК, рассекая его радиально и захватывая более 30° окружности диска. В то же время КТ-ПДГ имеет ряд недостатков в отношении как информативности (П, т. е. средний, уровень убедительности доказательств), так и безопасности. Возможны такие осложнения, как аллергические реакции, дисцит, эпидуральный абсцесс, острая грыжа диска [5, 13]. Долгосрочные наблюдения выявили высокий риск ускоренной дегенерации диска и развития грыжи диска у пациентов после проведения исследования [14, 15].

В качестве альтернативы предлагается использование МРТ. В представленных клинических наблюдениях мы идентифицировали ТФК МПД именно на основании МРТ-диагностики. ТФК – это участки разделения между кольцевыми волокнами или разделения кольцевых волокон в месте их прикрепления к позвоночнику. ТФК выглядит на МРТ в T2-взвешенном режиме как гиперинтенсивный ограниченный участок, расположенный в задних отделах ФК МПД, не связанный с веществом ПЯ, имеющий более яркий сигнал, чем ПЯ. Трещины классифицируются по их ориентации на концентрические, радиальные и поперечные, имеют плотность жидкости и/или грануляционной ткани и могут усиливаться гадолинием. ТФК обнаруживается в болезненных МПД в виде шарообразного или линейного усиления сигнала в заднем крае кольца и/или в прилегающем к кольцу веществе вдоль задней или заднебоковой границы диска и коррелирует с локальным разрастанием грануляционной ткани [16]. В 90% случаев наличие ТФК по данным МРТ ассоциировано со значительным разрывом

ФК по данным КТ-ПДГ (3-я степень и выше по классификации Далласа), что дает основание считать данную находку МРТ-маркером разрыва ФК и ДБ в пояснице [17]. Высокое соответствие выявления ТФК при МРТ данным КТ-ПДГ было продемонстрировано в ряде метаанализов [18, 19]. В настоящее время имеется низкая осведомленность практикующих врачей о возможной роли ТФК в генезе НПБ; в приведенных случаях ДБ, обусловленная ТФК, не была диагностирована до обращения в КНБ.

Однако имеется и другая точка зрения, согласно которой фактическая диагностическая ценность выявления ТФК по данным МРТ для ДБ в пояснице ограничена [20]. ТФК обнаруживается у 24% бессимптомных пациентов [21], что может быть связано с отсутствием прорастания нервных волокон в участки поврежденной ткани. Поэтому важно соотносить находки на МРТ с клинической картиной.

Динамика ТФК по данным МРТ разнообразна: в 41% случаев эта зона стабильна при повторных исследованиях, но со временем может увеличиваться или, наоборот, уменьшаться и даже исчезать [22].

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с НПБ начинать лечение следует с нелекарственных методов. Важно информировать пациента о благоприятном прогнозе заболевания, необходимости сохранения физической, социальной, профессиональной активности и избегания длительного постельного режима [23–26]. При острой ПБ возможно проведение лечебной физкультуры (ЛФК) под контролем специалиста при условии ее хорошей переносимости. В представленных случаях мы использовали разгибательную гимнастику МакКензи, которая предполагает постепенное увеличение нагрузки и наиболее показана при ДБ. Учитывая усиление нагрузки на МПД при сгибании и вращении, эти движения были исключены. Боль не является противопоказанием к ЛФК. Допустимым считается уровень боли во время тренировки до 5 баллов по ЦРШ, причем на следующий день она должна уменьшиться как минимум до уровня, который был перед ЛФК. Если этого не произошло, рекомендуется перейти на более легкий вариант упражнений. ЛФК рекомендуется пациентам после уменьшения боли с целью предупреждения новых обострений; оптимальным видом гимнастики при ПБ является ходьба. В большинстве клинических рекомендаций показана мануальная терапия для уменьшения боли и улучшения функционального состояния пациента, лучше в комбинации с ЛФК и психологическими методами. Применение мануальной терапии в представленных случаях не усиливало боль и оказывало дополнительное лечебное действие.

Препаратами первой линии в лечении как острых, так и хронических НПБ являются НПВП. В наших наблюдениях мы применяли ацеклофенак (Аэртал), который является производным фенилуксусной кислоты и обладает выраженными обезболивающими и противовоспалительными свойствами. Аэртал обладает селективностью в отношении циклооксигеназы-2, ингибирует синтез простагландинов в различных суставах и в лейкоцитах периферической крови и, кроме того, снижает активность провоспалительных цитокинов. При применении Аэртала развивается быстрый эффект (особенно при его использовании в виде саше). Препарат хорошо проникает в суставно-связочные структуры, 60% плазменной концентрации препарата проникает в си-

новальную жидкость. Ацеклофенак благоприятно воздействует на суставные структуры путем увеличения продукции гликозаминогликанов и торможения разрушения коллагена [27–29]. Фармакокинетика ацеклофенака существенно не меняется с возрастом, поэтому не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов [30].

Ацеклофенак является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов группы НПВП. Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день столь же эффективен, как диклофенак, напроксен и пироксикам, и более эффективен, чем парацетамол, в отношении уменьшения боли, выраженности клинических проявлений и улучшения функциональных возможностей [30]. По данным крупного метаанализа было показано, что ацеклофенак более эффективен в отношении увеличения физической активности при одинаковой обезболивающей способности в сравнении с другими НПВП [31].

Благоприятный индекс безопасности ацеклофенака был доказан при анализе 5-летнего учета побочных эффектов НПВП в базе данных фармакологического надзора Франции [32]. Международный маркетинговый мониторинг лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения показал, что ацеклофенак переносится лучше, чем многие НПВП, включая напроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен, и имеет профиль безопасности, сходный с таковым парацетамола [30–33].

Европейское агентство по контролю лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) осуществляет проект «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory, SOS), в рамках которого анализируются результаты клинических и эпидемиологических исследований по применению НПВП. Согласно результатам метаанализа, относительный риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме ацеклофенака был на 31% ниже, чем у препаратов сравнения: нимесулида, напроксена и кетопрофена. При применении ацеклофенака не было отмечено значимого увеличения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с контрольной группой, не принимавшей НПВП [34]. Ацеклофенак показал наименьшую частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП, что повышает приверженность лечению и реже требует отмены препарата. Применение ацеклофенака не приводит к развитию сердечной недостаточности, требующей госпитализации. Отсутствует существенный риск развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта [33].

Комбинация НПВП с миорелаксантами имеет наилучший баланс эффективности и безопасности. Проведенное РКИ продемонстрировало статистически значимое превосходство комбинированной терапии (НПВП + толперизон) над монотерапией НПВП у пациентов с острой ПБ [35].

В случае недостаточной эффективности стандартной терапии ПБ обсуждается применение интервенционных методов. При ДБ наиболее изученным и доказанным методом лечения являются эпидуральные блокады с местными анестетиками и глюкокортикоидами, предпочтительно использование трансламинарного доступа. В то же время ав-

торы практически всех качественных современных клинических рекомендаций выступают против системного использования глюкокортикоидов.

Обсуждается применение и других интервенционных методов, включая варианты радиочастотной денервации, аннулопластику, биаккупластику, плазменную дискэктомию, лазерную вапоризацию, спондилолиз в различных модификациях, однако эффективность, безопасность и экономическая целесообразность этих вмешательств неоднозначны и являются предметом оживленных дискуссий [36–38].

Заключение

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали, что одним из вариантов аксиальной дискоген-

ной ПБ является боль вследствие ТФК. Данная проблема является недооцененной и малоизвестной среди врачей. Диагноз устанавливается с учетом данных нейроортопедического обследования с использованием тестов, типичных для ДБ, в сочетании с результатами МРТ в виде ЗВИС в задних отделах ФК. На первом этапе возможно проведение стандартного лечения, рекомендованного современными клиническими рекомендациями, включающего методы немедикаментозной и медикаментозной терапии (например, ацеклофенак + Мидокалм Лонг). В случае недостаточной эффективности первого этапа для лечения ТФК возможно применение эпидуральных блокад с местными анестетиками и глюкокортикоидами, предпочтительнее трансламинарным доступом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011 Feb;12(2):224-33. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x. Epub 2011 Jan 25.
- Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 21;21(4):1483. doi: 10.3390/ijms21041483
- Adams MA, Dolan P. Intervertebral disc degeneration: evidence for two distinct phenotypes. *J Anat.* 2012 Dec;221(6):497-506. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01551.x. Epub 2012 Aug 12.
- Farley T, Stokke J, Goyal K. Chronic Low Back Pain: History, Symptoms, Pain Mechanisms, and Treatment. *Life (Basel).* 2024 Jun 27;14(7):812. doi: 10.3390/life14070812
- Manchikanti L, Soin A, Benyamin RM. An Update of the Systematic Appraisal of the Accuracy and Utility of Discography in Chronic Spinal Pain. *Pain Physician.* 2018 Mar;21(2):91-110.
- Исайкин АИ, Иванова МА, Кавелина АВ и др. Дискогенная люмбагия. *РМЖ.* 2016;24:1599-605. [Isaykin AI, Ivanova MA, Kavelina AV, et al. Discogenic low back pains. *RMJ.* 2016;24:1599-605 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 200 с. ISBN 978-5-00030-727-4. EDN PBHSUX. [Parfenov VA, Isaykin AI. Pain in the lumbar region. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 200 p. ISBN 978-5-00030-727-4. EDN PBHSUX (In Russ.)].
- Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль: Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. ISBN 978-5-907504-41-7. EDN AVPSUG. [Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseev VV, et al. Pain: A Practical Guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. ISBN 978-5-907504-41-7. EDN AVPSUG (In Russ.)].
- Gushcha AO, Sharif S, Zileli M. Acute back pain: Clinical and radiologic diagnosis: WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg.* 2024 Feb 9;22:100278. doi: 10.1016/j.wnsx.2024.100278
- Peng BG. Fundamentals of intervertebral disc degeneration and related discogenic pain. *World J Orthop.* 2025 Jan 18;16(1):102119. doi: 10.5312/wjo.v16.i1.102119
- Lorio MP, Beall DP, Calodney AK. Defining the Patient with Lumbar Discogenic Pain: Real-World Implications for Diagnosis and Effective Clinical Management. *J Pers Med.* 2023 May 12;13(5):821. doi: 10.3390/jpm13050821
- Dongfeng R, Hou S, Wu W, et al. The expression of tumor necrosis factor- α and CD68 in high-intensity zone of lumbar intervertebral disc on magnetic resonance image in the patients with low back pain. *Spine.* 2011;36(6):429-33. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181dfce9e
- Cohen SP, Larkin TM, Barna SA. Lumbar discography: a comprehensive review of outcome studies, diagnostic accuracy, and principles. *Reg Anesth Pain Med.* 2005 Mar-Apr;30(2):163-83. doi: 10.1016/j.rapm.2004.10.006
- Cuellar JM, Stauff MP, Herzog RJ. Does provocative discography cause clinically important injury to the lumbar intervertebral disc? A 10-year matched cohort study. *Spine J.* 2016 Mar;16(3):273-80. doi: 10.1016/j.spinee.2015.06.051. Epub 2015 Jun 29.
- Engel AJ, Stojanovic MP, Vorobeychik Y, MacVicar J. High-pressure discography may injure discs. *Spine J.* 2017 Apr;17(4):612-3. doi: 10.1016/j.spinee.2016.06.024
- Bartynski WS, Agarwal V, Trang H. Enhancing Annular Fissures and High-Intensity Zones: Pain, Internal Derangement, and Anesthetic Response at Provocation Lumbar Discography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 Jan;44(1):95-104. doi: 10.3174/ajnr.A7749. Epub 2022 Dec 22.
- Jha SC, Higashino K, Sakai T, et al. Clinical significance of high-intensity zone for discogenic low back pain: a review. *J Med Invest.* 2016;63(1-2):1-7. doi: 10.2152/jmi.63.1
- Yang L, Li W, Yang Y. The correlation between the lumbar disc MRI high-intensity zone and discogenic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023 Oct 7;18(1):758. doi: 10.1186/s13018-023-04187-5
- Yang L, He L, Hu H, Li W. Does the high-intensity zone of lumbar intervertebral disc at magnetic resonance imaging have diagnostic value for discogenic low back pain? A meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Oct 30;25(1):869. doi: 10.1186/s12891-024-07981-2
- Chen ZY, Ma L, Li T. Imaging of low back pain: comparative role of high intensity zone in diagnosing the discogenic low back pain with evidence-based radiology. *Chin Med J.* 2009;122(24):3062-5.
- Carragee E, Paragioudakis SJ, Khurana S, et al. Lumbar high-intensity zone and discography in subjects without low back problems. *Spine.* 2000;25(23):2987-92. doi: 10.1097/00007632-200012010-00005
- Mitra D, Cassar-Pullicino VN, McCall IW. Longitudinal study of high intensity zone on MR of lumbar intervertebral discs. *Clin Radiol.* 2004;59(11):1002-8. doi: 10.1016/j.crad.2004.06.001
- Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):85-94. doi:10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].

24. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
25. Мухаметзянова АК, Ахмеджанова ЛТ. Ведение больных с хронической болью в пояснице в амбулаторной практике: клиническое наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):82-6. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-82-86 [Mukhametzyanova AK, Akhmedzhanova LT. Management of patients with chronic low back pain in outpatient practice: clinical observation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):82-6. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-82-86 (In Russ.)].
26. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103-9. doi:10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 (In Russ.)].
27. Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125-9. doi: 10.1007/s003930050161
28. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710
29. Reginster JY, Paul I, Henrotin Y. Comment positionner l'aceclofenac au sein de l'arsenal therapeutique des pathologies osteo-articulaires chroniques? [What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies?]. *Rev Med Liege*. 2001 Jul;56(7):484-8 (In French).
30. Iolascon G, Gimenez S, Mogyrosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101
31. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-8. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.160080
32. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Francaise des Centres Regionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. Epub 2011 Sep 20.
33. Исайкина МА, Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ. Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 [Isaikina MA, Isaikin AI, Akhmedzhanova LT. Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 (In Russ.)].
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
35. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВВ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
36. Zhao L, Manchikanti L, Kaye AD, Abd-Elseyed A. Treatment of Discogenic Low Back Pain: Current Treatment Strategies and Future Options—a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Nov 9;23(11):86. doi: 10.1007/s11916-019-0821-x
37. De Simone M, Choucha A, Ciaglia E. Discogenic Low Back Pain: Anatomic and Pathophysiologic Characterization, Clinical Evaluation, Biomarkers, AI, and Treatment Options. *J Clin Med*. 2024 Oct 3;13(19):5915. doi: 10.3390/jcm13195915
38. Ravikanth R. A review of discogenic pain management by interventional techniques. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2020 Jan-Mar;11(1):4-8. doi: 10.4103/jcvjs.JCVJS_19_20. Epub 2020 Apr 4.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

21.12.2024 / 14.03.2025 / 15.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Gedeon Richter. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Исайкин И.А. <https://orcid.org/0009-0001-6636-7142>

Интерфейс мозг–компьютер в восстановлении двигательной функции верхней конечности после инсульта



Панков М.Ю.¹, Костенко Е.В.^{1,2}, Петрова Л.В.², Филиппов М.С.²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

Технология «интерфейс мозг–компьютер» (ИМК) является перспективным направлением для восстановления двигательных функций верхней конечности (ВК). В статье представлены данные рандомизированных клинических исследований за 2016–2024 гг., посвященных применению ИМК при постинсультной дисфункции ВК в зависимости от тяжести пареза, времени начала и периода реабилитации, режима тренировок и оцениваемого показателя. ИМК стимулирует нейропластичность, что подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии. Показана эффективность ИМК в восстановлении функции ВК после инсульта по Шкале Фугл-Мейера (Fugl-Meyer Assessment, FMA) и Тесту двигательной активности руки (Action Research Arm Test, ARAT) у пациентов с умеренными и выраженными парезами. Данные о продолжительности двигательного, когнитивного и эмоционального улучшения, влиянии на функциональную независимость представлены в ограниченном числе исследований и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: интерфейс мозг–компьютер; нейроинтерфейс; роботизированная механотерапия; реабилитация; инсульт; постинсультная дисфункция верхней конечности; экзокисть; нейропластичность.

Контакты: Максим Юрьевич Панков; dr.pankovmaksim@mail.ru

Для ссылки: Панков МЮ, Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Филиппов МС. Интерфейс мозг–компьютер в восстановлении двигательной функции верхней конечности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):93–99.
DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-93-99

The brain-computer interface in the recovery of upper limb motor function after stroke

Pankov M. Yu.¹, Kostenko E. V.^{1,2}, Petrova L. V.², Filippov M. S.²

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Moscow Research and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotskiy, Moscow Health Department, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia; ²21, Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Brain-computer interface (BCI) technology is a promising development for restoring motor functions of the upper limb (UL). The article presents the data of randomized clinical trials from 2016 to 2024 years on the use of BCIs in post-stroke dysfunction of UL, depending on the severity of paresis, the time of starting and length of rehabilitation period, the training mode and the evaluated indicator. BCI stimulates neuroplasticity, which is confirmed by functional magnetic resonance imaging data. The efficacy of BCI in restoring UL function after stroke is shown according to the Fugl-Meyer Assessment (FMA) and the Action Research Arm Test (ARAT) in patients with moderate and severe paresis. Data on the duration of motor, cognitive and emotional improvement and the impact on functional independence are only available in a limited number of studies and require further investigation.

Keywords: brain-computer interface; neurointerface; robotic mechanotherapy; rehabilitation; stroke; post-stroke upper limb dysfunction; exoskeleton; neuroplasticity.

Contact: Maxim Yuryevich Pankov; dr.pankovmaksim@mail.ru

For reference: Pankov MYu, Kostenko EV, Petrova LV, Filippov MS. The brain-computer interface in the recovery of upper limb motor function after stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):93–99.
DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-93-99

Ведущим фактором инвалидизации более чем у 80% лиц после церебрального инсульта (ЦИ) являются двигательные расстройства, которые выявляются у 50–90% пациентов [1, 2].

Неудовлетворительное восстановление функции верхней конечности (ВК) ограничивает повседневную активность, влияет на качество жизни и часто связано с недостаточностью медицинской реабилитации (МР). При лег-

ком или умеренном парезе функцию ВК можно улучшить с помощью интенсивных, целенаправленных и повторяющихся занятий [3, 4].

Развитие нейротехнологий «интерфейс мозг-компьютер» (ИМК) и моторных интерфейсов с нейробиоуправлением (НБУ) позволяет эффективно модулировать нейропластические возможности центральной нервной системы (ЦНС). НБУ, в основе которого лежит декодирование электрической или метаболической активности ЦНС в сигналы управления внешним электронным устройством для достижения действия, представляет собой компьютерные информационно-управляющие системы, модифицирующие биопотенциалы головного мозга (ГМ) при участии пациента. ИМК используют для обратной связи (ОС) при тренировках сенсомоторного восстановления функций паретичной ВК [5, 6].

Опубликовано не менее 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и более 10 систематических обзоров применения ИМК при парезах ВК после ЦИ [7–17], имеются доказательная база и технологии ИМК, однако сохраняются ограничения для их широкого применения в постинсультной МР [18–21].

Цель обзора — проанализировать исследования с применением технологий ИМК при постинсультной дисфункции ВК в зависимости от тяжести пареза, времени начала и периода МР, режима тренировок и оцениваемого показателя.

Методология поиска. Поиск проводился по базе PubMed с запросом: (brain-computer OR brain-machine OR neural interface OR “Brain-Computer Interfaces” [Mesh]) AND “Stroke” [Mesh] AND (upper extremity OR hand OR arm) AND “Rehabilitation” [Mesh]. Вручную отбирались РКИ, систематические обзоры и метаанализы с 2016 по 2024 г. Проанализирована библиотека eLIBRARY.ru (ключевые слова: «интерфейс мозг-компьютер», «нейроинтерфейс», «роботизированная механотерапия», «инсульт»).

Технология ИМК

Система НБУ состоит из пяти элементов (шагов) обработки, осуществляемых в режиме реального времени: получение сигнала от ЦНС, его обработка, выделение ключевых признаков, генерирование сигнала ОС и адаптивное

обучение. Последний шаг замыкает контур ОС, где участник учится использовать сигнал ОС для изменения активности ГМ. Выделенные признаки отражают уровень активности области ГМ или сети, а сигнал ОС передает информацию об изменениях ГМ [22, 23]. Технология ИМК активирует нейропластичность сенсорных и моторных структур ЦНС через воображение движения (ВД) [24, 25] и стимулирует зрительный, вестибулярный, проприоцептивный анализаторы [26, 27], позволяя реализовать их комплексную активацию для восстановления ВК [28].

Во время процедуры ИМК пациент получает задание представить ощущение действия в ВК [29–33] или совершить действие [34, 35]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) регистрирует активность ГМ [23] с обработкой сигналов [36, 37] и преобразованием их в команды управления внешними устройствами и генерированием биологической обратной связи (БОС) о качестве выполнения мысленного задания [38]. В результате происходит пассивное движение в ВК [30, 35]. Реже задается только зрительная БОС [39].

Кинестетическая и тактильная БОС в виде функциональной электрической стимуляции (ФЭС) позволяет синхронизировать пороговый уровень активность ГМ, фиксируемый ЭЭГ, с сокращением мышц [9, 40].

Тренировки с ИМК могут сочетаться с наблюдением за действием (НД), моторным воображением (МВ) и моторной попыткой (МП). НД включает просмотр предметно-направленных действий с последующим представлением этих действий [41, 42]. МВ — это мысленное представление действия без фактического движения [43, 44]. МП заключается в выполнении действия по команде и предположительно генерирует активность ГМ, помогая обнаружить намерение ИМК [9].

Исследования по ИМК. В таблице приведены основные РКИ [29–31, 33, 34, 45–52], в которых изучалось влияние ИМК на двигательную функцию ВК.

Применение ИМК в МР

Применение ИМК с МВ в сравнении с ее имитацией показало преимущество в восстановлении функции ВК после инсульта. А.А. Фроловым и соавт. [30] установлено, что у пациентов, получавших ИМК с БОС-ЭЭГ и МВ, минимальная клинически значимая разница по ARAT достигнута

Характеристики РКИ Characteristics of the RCTs

Исследование	ОГ/КГ, число пациентов	Программа реабилитации в ОГ	Программа реабилитации в КГ	Тяжесть пареза руки	Время после инсульта	Период наблюдения	Длительность тренировки	Измеряемые показатели	Вывод
Liu X. и соавт. [45]	30/30	ИМК-ФЭС + МВ + МР	МР	Легкий — тяжелый	До 1 мес	3 нед	20 мин 5 раз в неделю (15 занятий)	FMA, мИБ, WMFT, Schulte Gird test, ANT, SDMT	Когнитивное и двигательное улучшение в ОГ
Brunner I. и соавт. [46]	19/21	ИМК-ФЭС + МВ + МР	МР	Тяжелый	До 2 мес	3–4 нед	60 мин 3–4 раза в неделю (12 занятий)	ARAT, FMA, ЭЭГ	Различий в двигательном улучшении между группами нет, отмечен положительный эффект при сохранении МВП при ТМС

Продолжение таблицы
Continuing of table

Исследование	ОГ/КГ, число пациентов	Программа реабилитации в ОГ	Программа реабилитации в КГ	Тяжесть пареза руки	Время после инсульта	Период наблюдения	Длительность тренировки	Измеряемые показатели	Вывод
Chen L. и соавт. [47]	16/16	ИМК-ФЭС + МВ + МР	НМЭС	Тяжелый – пареза руки	До 5 лет	3 нед	40 мин 4 раза в неделю (11 занятий)	FMA, Kendall MMT, мИБ	Двигательные улучшения более выражены в ОГ, разницы по мИБ не было
Ramos-Murguialday A. и соавт. [48]	16/12	ИМК + МП + МР	Имитация ИМК + МР	Тяжелый	Более 10 мес	4 нед	5 раз в неделю (20 занятий)	FMA, GAS, MAL, MAS, фМРТ	Двигательное улучшение в ОГ сразу после и через 6 мес. По данным фМРТ – положительные изменения в моторных областях в ОГ
Ma Z.Z. и соавт. [33, 49]	20/20	ИМК + МВ + МР	МР	Средне-тяжелый – тяжелый	1–12 мес	2 нед	40 мин 5 раз в неделю (10 занятий)	FMA, фМРТ	Двигательное улучшение в ОГ с активацией пораженных областей по данным фМРТ
Frolov A.A. и соавт. [30]	55/19	ИМК + МВ + МР	Имитация ИМК + МР	Легкий – пареза руки	Более 1 мес	2 нед	40 мин 5 раз в неделю (10 занятий)	FMA, ARAT	Двигательное улучшение в ОГ
Wu Q. и соавт. [31]	14/11	ИМК + МВ + МР	МР	Умеренный – тяжелый	1–6 мес	4 нед	60 мин 5 раз в неделю (20 занятий)	FMA, ARAT, WMFT, фМРТ	Двигательное улучшение в ОГ, улучшения по данным фМРТ в ОГ
Люкманов Р.Х. и соавт. [29]	35/20	ИМК + МВ + МР	Имитация ИМК	Легкий – пареза руки	1 мес – 2 года	2 нед	30 мин (10 занятий)	ARAT, FMA, когнитивные исследования (фигуры Тейлора, пробы Хэда, реакции выбора)	Двигательное и когнитивное улучшение в ОГ
Lee S.H. и соавт. [50]	13/13	ИМК-ФЭС + НД + МР	ФЭС + МР	Легкий – тяжелый	До 12 мес	4 нед	30 мин 5 раз в неделю (20 сеансов)	FMA, WMFT, MAL, мИБ, ЭЭГ	Двигательное улучшение в ОГ, мИБ – улучшение в ОГ
Kim T. и соавт. [51]	15/15	ИМК-ФЭС + НД + МР	МР	Легкий – тяжелый	До 12 мес	4 нед	30 мин 5 раз в неделю (20 сеансов)	FMA, MAL, мИБ, ROM	Двигательное улучшение в ОГ, по мИБ – улучшение в ОГ
Biasiucci A. и соавт. [34]	14/13	ИМК-ФЭС + МП + МР	Имитация ФЭС + МР	Умеренный – тяжелый	От 10 мес	5 нед	60 мин 2 раза в неделю (10 сеансов)	FMA, MRC, MAS, ESS, ЭЭГ	Двигательное улучшение в ОГ, сохранение эффекта через 6–12 мес; по ESS не обнаружено значимых различий между группами
Miao Y. и соавт. [52]	8/8	ИМК-ФЭС + МВ + МР	МР	Легкий – тяжелый	Более 6 мес	4 нед	3 раза в неделю	FMA	Двигательное улучшение в ОГ

Примечание. ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; МВ – моторное воображение; МП – моторная попытка; мИБ – модифицированный индекс Бартел; НМЭС – нервно-мышечная электростимуляция; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография; ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; МВП – моторные вызванные потенциалы; GAS (Goal Attainment Scale) – Шкала достижения результата; FMA (Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity) – Шкала Фугл-Мейера для оценки двигательной функции руки; Kendall MMT (Kendall Manual Muscle Testing) – мануальное мышечное тестирование по Кендалл; MRC (Medical Research Council score) – Шкала оценки мышечной силы; MAS (Modified Ashworth Scale) – Модифицированная шкала Эшворта; ESS (European Stroke Scale) – Европейская шкала инсульта; ARAT (Action Research Arm Test) – Тест двигательной активности руки; MAL (Motor Activity Log) – Регистр двигательной активности; ROM (Range of Motion) – диапазон движений лучезапястного сустава; WMFT (Wolf Motor Function Test) – Тест двигательной функции Вольфа; ANT (Attention Network Test) – Тест сетей внимания; Schulte Grid test – Тест Шульте по оценке внимания; SDMT (Symbol Digit Modalities Test) – Тест модальностей символов и цифр.

та в 21,8% случаев, по Шкале Фугл-Мейера (Fugl-Meyer Assessment, FMA) — в 36,4%, тогда как при имитации ИМК доля таковых составила 5,1 и 15,8% соответственно.

В другом РКИ [29] у пациентов, получавших ИМК с МВ, улучшились шаровой ($p=0,012$) и шипковый захват ($p=0,012$), а также крупные движения ВК ($p=0,002$). Установлена корреляция между результатами нейропсихологического тестирования и качеством управления ИМК ($p<0,05$).

Применение ИМК с МВ в сравнении со стандартной МР. Сравнение эффективности комплексного применения лечебной гимнастики и ИМК с МВ (ОГ; $n=11$) и только лечебной гимнастики (КГ; $n=14$) показало лучшее восстановление функции ВК в ОГ по FMA и ARAT по сравнению с КГ. Данные фМРТ показали увеличение функциональных связей в ОГ, что позволило сделать вывод о роли реорганизации функциональных сетей ЦНС между сенсорной, моторной корой и экстрапирамидной системой [31].

Аналогичные результаты получили Z.Z. Ma и соавт. [33, 49]. В ОГ, получавшей ИМК + МВ + МР, было выявлено значимое улучшение по FMA по сравнению с КГ (только МР). На фМРТ была выявлена активация корковых зон, ответственных за движение и обработку зрительно-пространственных отношений.

Применение ИМК с МП и ее имитация. Показано значимое преимущество ИМП + МП сразу и через 6 мес после курса, в отличие от КГ (имитация ИМК), в которой было больше смешанных поражений (коры и подкорковых структур). По данным фМРТ у пациентов с подкорковыми поражениями отмечено смещение двигательной и премоторной активности из противоположного в пораженное полушарие (у 11 пациентов из 14 из ОГ и ни у одного пациента из семи в КГ) сразу после окончания МР на ИМК, что может быть обусловлено функциональной перестройкой коры [48].

Применение ИМК-ФЭС

Применение ИМК-ФЭС + НД и стандартная МР. T. Kim и соавт. [51] отметили различия между ОГ (ИМК-ФЭС + НД + МР; $n=15$) и КГ (только МР; $n=15$) по всем показателям, с большим улучшением по FMA в ОГ: $26,80 \pm 7,22$ балла до тренировки и $34,67 \pm 9,31$ балла после тренировки (в КГ — $21,87 \pm 8,22$ и $24,80 \pm 9,51$ балла соответственно); модифицированный индекс Бартел (МИБ) был выше в ОГ ($p<0,05$), в ОГ было достигнуто клинически значимое улучшение функции ВК в сравнении с КГ ($p<0,05$).

Эффективность комплексации ИМК-ФЭС + НД в сравнении с применением только ФЭС показана S.H. Lee и соавт. [50] в отношении динамики FMA между ОГ и КГ. Различия МИБ между ОГ и КГ были статистически значимы ($p=0,003$).

Применение ИМК-ФЭС с МВ и со стандартной МР. Y. Miao и соавт. [52] выявили, что средний балл по FMA в группе, получавшей ИМК-ФЭС с МВ в дополнение к МР, был выше, чем в группе, получавшей только МР. Это исследование может быть перспективно в связи с применением портивной системы и визуализации виртуальных ВК.

Трехнедельные тренировки на ИМК-ФЭС с МВ в сочетании с МР показали значимые преимущества по сравнению с только МР [45]. Различия по FMA между группами составило 8,0 баллов (95% ДИ 5,0–10,0; $p<0,001$), а прирост

баллов по МИБ — 17 баллов (95% ДИ 12,0–21,0; $p<0,001$) в ОГ по сравнению с КГ. Улучшение внимания и скорости обработки информации по ANT, Тесту Шульте по оценке внимания и SDMT коррелировало с улучшением двигательных функций ($p<0,05$).

I. Brunner и соавт. [46] при изучении эффективности ИМК-ФЭС с МВ дополнительно к МР не выявили различий. Это может быть связано с тем, что у значительного числа пациентов не удалось получить МВП методом ТМС.

Применение ИМК-ФЭС с МВ и НМЭС было изучено L. Chen и соавт. [47], показаны преимущества комплексного применения ИМК-ФЭС с МВ для восстановления ВК по FMA в сравнении с применением НМЭС ($p<0,02$).

Применение ИМК-ФЭС с МП и ФЭС без ИМК исследовалось A. Biasucci и соавт. [34]: в ОГ улучшение по FMA составило $6,6 \pm 5,6$ [0, 18] балла, тогда как в КГ (имитация ФЭС и МР) — только $2,1 \pm 3,0$ [-1, 8] балла. Увеличение силы по MRC после ИМК-ФЭС с МП было значимо выше по сравнению с КГ и через 6–12 мес.

Эффективность ИМК по данным метаанализов показана в отношении восстановления движений ВК в раннем восстановительном периоде [12, 16]. В большинстве РКИ отмечено улучшение функции ВК при среднетяжелых и тяжелых парезах при использовании ИМК, однако имеются и сообщения о худшем восстановлении при тяжелых парезах [46].

Влияние ИМК на постинсультный болевой синдром почти не изучалось и требует уточнения в связи с его распространенностью (10–39%) [53].

Влияние ИМК на когнитивные функции и эмоциональное состояние

Отмечены улучшение когнитивных функций [45] и связь качества управления ИМК с результатами нейропсихологических тестов [29]. В процессе МР с ИМК возможно когнитивное улучшение, но требуются дополнительные исследования [54]. Анализ РКИ не выявил связи ИМК с эмоциональной сферой, однако, по данным L. Liu [55], улучшение движения может сопровождаться положительными изменениями в эмоциональной сфере.

Метаанализ Y.L. Xie и соавт. [16] показал сопоставимость частоты нежелательных явлений и доли выбывших из исследований пациентов между группами с ИМК и без него.

Заключение

В большинстве исследований показана эффективность технологии ИМК в восстановлении движения в ВК после ЦИ. Однако имеется ограниченное количество данных о длительности эффекта, влиянии на когнитивные и эмоциональные функции, а также функциональную независимость пациентов. Нет единого мнения относительно параметров использования ИМК в зависимости от выраженности пареза. В будущем возможности ИМК могут быть расширены за счет программ, направленных на когнитивные и эмоциональные расстройства.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проф. М.Ю. Мартынову за научную консультацию при работе над статьей.

1. Dalton EJ, Jamwal R, Augoustakis L, et al. Prevalence of Arm Weakness, Pre-Stroke Outcomes and Other Post-Stroke Impairments Using Routinely Collected Clinical Data on an Acute Stroke Unit. *Neurorehabil Neural Repair*. 2024 Feb;38(2):148-60. doi: 10.1177/15459683241229676. Epub 2024 Feb 10.
2. Simpson LA, Hayward KS, McPeake M, et al. Challenges of Estimating Accurate Prevalence of Arm Weakness Early After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021 Oct;35(10):871-9. doi: 10.1177/15459683211028240. Epub 2021 Jul 28.
3. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Мартынов МЮ, Погонченкова ИВ. Эффективность реабилитации с виртуальной реальностью и биологической обратной связью в восстановлении функции кисти после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3-2):68-75. doi: 10.17116/jnevro202312303268 [Kostenko EV, Petrova LV, Martynov MYu, Pogonchenkova IV. Effectiveness of rehabilitation with virtual reality and biofeedback in recovery of hand function after stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3-2):68-75. doi: 10.17116/jnevro202312303268 (In Russ.)].
4. Петрова ЛВ, Костенко ЕВ, Мартынов МЮ и др. Влияние реабилитации с сенсорной перчаткой и виртуальной реальностью на динамику нейротрофического фактора головного мозга и когнитивных вызванных потенциалов P300 в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12-2):75-81. doi: 10.17116/jnevro202312312275 [Petrova LV, Kostenko EV, Martynov MYu, et al. The effect of rehabilitation with sensory glove and virtual reality on concentration of brain-derived neurotrophic factor and event related potential P300 in the early rehabilitation period after ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12-2):75-81. doi: 10.17116/jnevro202312312275 (In Russ.)].
5. Khan MA, Das R, Iversen HK, Puthusserypady S. Review on motor imagery based BCI systems for upper limb post-stroke neurorehabilitation: From designing to application. *Comput Biol Med*. 2020 Aug;123:103843. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.103843. Epub 2020 Jun 7.
6. Molinari M, Masciullo M. Stroke and potential benefits of brain-computer interface. *Handb Clin Neurol*. 2020;168:25-32. doi: 10.1016/B978-0-444-63934-9.00003-2
7. Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. *Physiother Res Int*. 2019 Apr;24(2):e1764. doi: 10.1002/pri.1764. Epub 2019 Jan 4.
8. Baniqued PDE, Stanyer EC, Awais M, et al. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2021 Jan 23;18(1):15. doi: 10.1186/s12984-021-00820-8
9. Fu J, Chen S, Jia J. Sensorimotor rhythm-based brain-computer interfaces for motor tasks used in hand upper extremity rehabilitation after stroke: a systematic review. *Brain Sci*. 2022 Dec;13(1):56. doi: 10.3390/brainsci13010056
10. Bai Z, Fong KNK, Zhang JJ, et al. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2020 Apr;17(1):57. doi: 10.1186/s12984-020-00686-2
11. Kruse A, Suica Z, Taeymans J, Schuster-Amft C. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke — a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020 Oct 22;20(1):385. doi: 10.1186/s12883-020-01960-5
12. Yang W, Zhang X, Li Z, et al. The effect of brain-computer interface training on rehabilitation of upper limb dysfunction after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci*. 2022 Feb;15:766879. doi: 10.3389/fnins.2021.766879
13. Mansour S, Ang KK, Nair KPS, et al. Efficacy of brain-computer interface and the impact of its design characteristics on poststroke upper-limb rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin EEG Neurosci*. 2022 Jan;53(1):79-90. doi: 10.1177/15500594211009065
14. Peng Y, Wang J, Liu Z, et al. The application of brain-computer interface in upper limb dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci*. 2022 Mar;16:798883. doi: 10.3389/fnhum.2022.798883
15. Nojima I, Sugata H, Takeuchi H, Mima T. Brain-Computer Interface Training Based on Brain Activity Can Induce Motor Recovery in Patients With Stroke: A Meta-Analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022 Feb;36(2):83-96. doi: 10.1177/15459683211062895. Epub 2021 Dec 27.
16. Xie YL, Yang YX, Jiang H, et al. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci*. 2022 Aug 3;16:949575. doi: 10.3389/fnins.2022.949575
17. Shou YZ, Wang XH, Yang GF. Verum versus Sham brain-computer interface on upper limb function recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 30;102(26):e34148. doi: 10.1097/MD.00000000000034148
18. Gao W, Cui Z, Yu Y, et al. Application of a Brain-Computer Interface System with Visual and Motor Feedback in Limb and Brain Functional Rehabilitation after Stroke: Case Report. *Brain Sci*. 2022 Aug 16;12(8):1083. doi: 10.3390/brainsci12081083
19. Zhang R, Wang C, He S, et al. An Adaptive Brain-Computer Interface to Enhance Motor Recovery After Stroke. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2023;31:2268-78. doi: 10.1109/TNSRE.2023.3272372. Epub 2023 May 12.
20. Craik A, Gonzalez-España JJ, Alamir A, et al. Design and Validation of a Low-Cost Mobile EEG-Based Brain-Computer Interface. *Sensors (Basel)*. 2023 Jun 26;23(13):5930. doi: 10.3390/s23135930
21. Behboodi A, Lee WA, Hinchberger VS, Damiano DL. Determining optimal mobile neurofeedback methods for motor neurorehabilitation in children and adults with non-progressive neurological disorders: a scoping review. *J Neuroeng Rehabil*. 2022 Sep 28;19(1):104. doi: 10.1186/s12984-022-01081-9
22. Huster RJ, Mokom ZN, Enriquez-Geppert S, Herrmann CS. Brain-computer interfaces for EEG neurofeedback: peculiarities and solutions. *Int J Psychophysiol*. 2014 Jan;91(1):36-45. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.08.011. Epub 2013 Sep 4.
23. Mridha MF, Das SC, Kabir MM, et al. Brain-Computer Interface: Advancement and Challenges. *Sensors (Basel)*. 2021 Aug 26;21(17):5746. doi: 10.3390/s21175746
24. Mokienko OA, Chernikova LA, Frolov AA, Bobrov PD. Motor imagery and its practical application. *Neurosci Behav Physiol*. 2014 May;44(5):483-9. doi: 10.1007/s11055-014-9937-y
25. Bhagat NA, Yozbatiran N, Sullivan JL, et al. Neural activity modulations and motor recovery following brain-exoskeleton interface mediated stroke rehabilitation. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102502. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102502. Epub 2020 Nov 19.
26. Bertani R, Melegari C, De Cola MC, et al. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017 Sep;38(9):1561-9. doi: 10.1007/s10072-017-2995-5. Epub 2017 May 24.
27. Chivukula S, Jafari M, Aflalo T, et al. Cognition in Sensorimotor Control: Interfacing With the Posterior Parietal Cortex. *Front Neurosci*. 2019 Feb 27;13:140. doi: 10.3389/fnins.2019.00140

28. Рубакова АА, Иванова ГЕ, Булатова МА. Активация процессов сенсомоторной интеграции с помощью интерфейса «мозг–компьютер». *Вестник РГМУ*. 2021;(5):29–35. doi: 10.24075/vrgmu.2021.039 [Rubakova AA, Ivanova GE, Bulatova MA. Activation of sensorimotor integration processes with a brain-computer interface. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU*. 2021;(5):29–35. doi: 10.24075/vrgmu.2021.039 (In Russ.)].
29. Люкманов РХ, Азиатская ГА, Мокиенко ОА и др. Интерфейс мозг–компьютер в постинсультной реабилитации: клинично-нейропсихологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):43–51. doi: 10.17116/jnevro201811808143 [Lyukmanov RKh, Aziatskaya GA, Mokienko OA, et al. Post-stroke rehabilitation training with a brain-computer interface: a clinical and neuropsychological study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):43–51. doi: 10.17116/jnevro201811808143 (In Russ.)].
30. Frolov AA, Mokienko O, Lyukmanov R, et al. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Front Neurosci*. 2017 Jul 20;11:400. doi: 10.3389/fnins.2017.00400
31. Wu Q, Yue Z, Ge Y, et al. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training. *Front Neurol*. 2020 Jan 27;10:1419. doi: 10.3389/fneur.2019.01419
32. Li M, Liu Y, Wu Y, et al. Neurophysiological substrates of stroke patients with motor imagery-based Brain-Computer Interface training. *Int J Neurosci*. 2014 Jun;124(6):403–15. doi: 10.3109/00207454.2013.850082. Epub 2013 Oct 31.
33. Ma ZZ, Wu JJ, Hua XY, et al. Evidence of neuroplasticity with brain-computer interface in a randomized trial for post-stroke rehabilitation: a graph-theoretic study of subnetwork analysis. *Front Neurol*. 2023 Jun 6;14:1135466. doi: 10.3389/fneur.2023.1135466
34. Biasucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. *Nat Commun*. 2018 Jun 20;9(1):2421. doi: 10.1038/s41467-018-04673-z
35. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol*. 2013 Jul;74(1):100–8. doi: 10.1002/ana.23879. Epub 2013 Aug 7.
36. Hramov AE, Maksimenko VA, Pisarchik AN. Physical principles of brain-computer interfaces and their applications for rehabilitation, robotics and control of human brain states. *Phys Rep*. 2021;918:1–133. doi: 10.1016/j.physrep.2021.03.002
37. Lotte F, Bougrain L, Cichocki A, et al. A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces: a 10 year update. *J Neural Eng*. 2018 Jun;15(3):031005. doi: 10.1088/1741-2552/aab2f2. Epub 2018 Feb 28.
38. Королева ЕС, Алифирова ВМ, Латыпова АВ и др. Принципы и опыт применения роботизированных реабилитационных технологий у пациентов после инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):223–33. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-223-233 [Koroleva ES, Alifirova VM, Latypova AV, et al. Principles and global experience of applying robotic rehabilitation technologies in patients after stroke. *Bulleten' sibirskoy mediciny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):223–33. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-223-233 (In Russ.)].
39. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neuro-feedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1091–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674507. Epub 2013 Feb 12.
40. Sinha AM, Nair VA, Prabhakaran V. Brain-Computer Interface Training With Functional Electrical Stimulation: Facilitating Changes in Interhemispheric Functional Connectivity and Motor Outcomes Post-stroke. *Front Neurosci*. 2021 Sep 27;15:670953. doi: 10.3389/fnins.2021.670953
41. Ertelt D, Binkofski F. Action observation as a tool for neurorehabilitation to moderate motor deficits and aphasia following stroke. *Neural Regen Res*. 2012 Sep 15;7(26):2063–74. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.26.008
42. Buccino G. Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Apr 28;369(1644):20130185. doi: 10.1098/rstb.2013.0185
43. Cunha RG, Da-Silva PJ, Dos Santos Couto Paz CC, et al. Influence of functional task-oriented mental practice on the gait of transtibial amputees: a randomized, clinical trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2017 Apr 11;14(1):28. doi: 10.1186/s12984-017-0238-x
44. Park JS, Choi JB, An DH, Chang MY. Effects of mental practice combined with electromyogram-triggered electrical stimulation for upper extremity function in stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2017 Oct;29(10):1819–20. doi: 10.1589/jpts.29.1819. Epub 2017 Oct 21.
45. Liu X, Zhang W, Li W, et al. Effects of motor imagery based brain-computer interface on upper limb function and attention in stroke patients with hemiplegia: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2023 Mar 31;23(1):136. doi: 10.1186/s12883-023-03150-5
46. Brunner I, Lundquist CB, Pedersen AR, et al. Brain computer interface training with motor imagery and functional electrical stimulation for patients with severe upper limb paresis after stroke: a randomized controlled pilot trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2024 Jan 20;21(1):10. doi: 10.1186/s12984-024-01304-1
47. Chen L, Gu B, Wang Z, et al. EEG-controlled functional electrical stimulation rehabilitation for chronic stroke: system design and clinical application. *Front Med*. 2021 Oct;15(5):740–9. doi: 10.1007/s11684-020-0794-5. Epub 2021 Jun 22.
48. Ramos-Murguialday A, Curado MR, Broetz D, et al. Brain-Machine Interface in Chronic Stroke: Randomized Trial Long-Term Follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019 Mar;33(3):188–98. doi: 10.1177/1545968319827573. Epub 2019 Feb 5.
49. Ma ZZ, Wu JJ, Cao Z, et al. Motor imagery-based brain-computer interface rehabilitation programs enhance upper extremity performance and cortical activation in stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2024 May 29;21(1):91. doi: 10.1186/s12984-024-01387-w
50. Lee SH, Kim SS, Lee BH. Action observation training and brain-computer interface controlled functional electrical stimulation enhance upper extremity performance and cortical activation in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract*. 2022 Sep;38(9):1126–34. doi: 10.1080/09593985.2020.1831114. Epub 2020 Oct 7.
51. Kim T, Kim S, Lee B. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int*. 2016 Mar;23(1):39–47. doi: 10.1002/oti.1403. Epub 2015 Aug 24.
52. Miao Y, Chen S, Zhang X, et al. BCI-Based Rehabilitation on the Stroke in Sequela Stage. *Neural Plast*. 2020 Dec 13;2020:8882764. doi: 10.1155/2020/8882764
53. Payton H, Soundy A. The Experience of Post-Stroke Pain and The Impact on Quality of Life: An Integrative Review. *Behav Sci (Basel)*. 2020 Aug 7;10(8):128. doi: 10.3390/bs10080128
54. Борисова ВА, Исакова ЕВ, Котов СВ. Возможности интерфейса «мозг–компьютер» в коррекции постинсультных когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12-2):60–6. doi: 10.17116/jnevro202212212260 [Borisova VA, Isakova EV, Kotov SV. Possibilities of the brain-computer interface in the correction of post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12-2):60–6. doi: 10.17116/jnevro202212212260 (In Russ.)].
55. Liu L, Xu M, Marshall JJ, et al. Prevalence and natural history of depression after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLOS Med*. 2023 Mar;20(3):e1004200. doi: 10.1371/journal.pmed.1004200

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

01.11.2024 / 19.02.2025 / 20.02.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Панков М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1786-0472>

Костенко Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-0629-9659>

Петрова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>

Филиппов М.С. <https://orcid.org/0000-0001-9522-5082>

Рациональный подход к купированию приступов мигрени



Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1.

Стратегии лечения приступов мигрени включают использование неспецифических и специфических для мигрени фармакологических средств. Несмотря на широкий арсенал фармакологических препаратов, эффективное обезболивание достигается лишь у трети пациентов с мигренью. При выборе оптимального для каждого пациента обезболивания следует учитывать ряд ключевых свойств лекарственного средства: не только его анальгетическую активность, но и способность быстро купировать сопутствующие симптомы без необходимости использования дополнительного обезболивания. Одной из оправданных стратегий является комбинирование специфических и неспецифических средств или использование готовых комбинированных препаратов, которые позволяют обеспечить мультимодальные эффекты при мигрени.

Ключевые слова: мигрень; приступы мигрени; купирование приступов мигрени; триптаны; эрготамин.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Рациональный подход к купированию приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-100-106

Rational approach to migraine attacks relief

Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Professional Education, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Strategies against migraine attacks include the use of pharmacological agents that are both non-specific and specific for migraine. Despite the wide arsenal of pharmacological agents, effective pain relief is achieved in only one third of migraine patients. When choosing the optimal analgesics for each patient, several key characteristics of the drug should be considered: not only its analgesic effect, but also its ability to rapidly terminate concomitant symptoms without the need for additional analgesics. One of the justified strategies is the combination of specific and non-specific agents or the use of ready-made combination preparations that allow a multimodal effect in migraine.

Keywords: migraine; migraine attacks; relief of migraine attacks; triptans; ergotamine.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Rational approach to migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-100-106

Мигрень является формой первичной головной боли (ГБ) и одновременно хроническим неврологическим заболеванием, распространенность которого в популяции в течение 1 года составляет около 15% [1, 2]. Согласно исследованию Глобального бремени заболеваний (Global Burden of Disease, GBD) 2016 г., мигрень является вторым по распространенности неврологическим расстройством во всем мире и вносит больший, чем все другие неврологические расстройства вместе взятые, вклад в инвалидизацию вследствие хронических заболеваний [2, 3].

Мигрень клинически проявляется в виде повторяющихся приступов ГБ средней или высокой интенсивности с рядом сопутствующих симптомов [4]. Характерными сопутствующими симптомами являются тошнота, рвота, фото-, фоно- и осмофобия, которые подчас требуют самостоятельного лечения.

Приступы мигрени в типичных случаях протекают в виде последовательной смены пяти фаз: продрома, аура, ГБ, постдрома и интериктальный период. Однако в каждом приступе развиваются не все фазы (например, только треть людей с мигренью испытывают ауру), и фазы не обязательно происходят последовательно (например, аура и ГБ могут возникать одновременно) [5]. Согласно современным представлениям о патофизиологии мигрени, ГБ является результатом активации тригеминоvascularной системы, которая состоит из периферических афферентов тройничного нерва, иннервирующих твердую мозговую оболочку и крупные мозговые артерии [5]. Стимуляция нейронов тригеминоvascularной системы приводит к высвобождению вазоактивных нейропептидов, таких как гистамин, брадикинин, вазоинтестинальный пептид, оксид азота, субстанция P, а также пептид, связанный с геном кальцито-

нина (кальцитонин-ген-родственный пептид; calcitonin gene-related peptide, CGRP), которые обеспечивают ноцицептивную трансмиссию в каудальное ядро тройничного нерва. Ноцицептивные сигналы из каудального тригеминального ядра и заднего рога верхних шейных корешков (C₁₋₁₁) сходятся в тригеминоцервикальном комплексе, прежде чем передаются в центральные структуры, участвующие в обработке боли (ствол мозга, таламус, гипоталамус, базальные ганглии и кора) [6]. Уровни CGRP повышаются во время приступа мигрени и снижаются при лечении и между приступами, а его инфузия может вызвать приступ мигрени [7]. Основная идея патофизиологически обоснованного лечения приступа мигрени состоит в том, что подавить развитие мигренозного приступа можно блокадой действия этих пептидов, прежде всего CGRP, что и легло в основу разработки специфических для мигрени лекарственных средств (ЛС).

Стратегии лечения мигрени включают поведенческие методы [8], профилактическую и симптоматическую терапию (купирование приступов ГБ) [9]. Несмотря на разнообразие терапевтических подходов, лечение мигрени сопряжено с целым рядом трудностей, в числе которых неоптимальные подходы к выбору эффективного обезболивания [10, 11].

Лечение приступа мигрени: цели и принципы выбора фармакологического средства

Цели симптоматического лечения приступа мигрени были определены в Заявлении о консенсусной позиции Американского общества головной боли (American Headache Society, AHS) 2019 г. [12]:

1. Быстрое и полное купирование боли и связанных с ней симптомов без их рецидива в мигренозном приступе.
2. Восстановление функциональной активности.
3. Минимальная потребность в повторном приеме ЛС.
4. Оптимальная самопомощь и минимизация использования медицинских ресурсов (амбулаторные визиты, госпитализация, диагностические процедуры).
5. Отсутствие или минимизация побочных эффектов.

К сожалению, эти цели не всегда достигаются из-за неэффективности, наличия побочных эффектов, злоупотребления ЛС, прежде всего безрецептурными препаратами [13, 14]. Например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) имеют много побочных эффектов (нефротоксичность, риск кровотечений, желудочно-кишечные расстройства) [15], триптаны эффективны у 18–50% пациентов, но должны назначаться с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска и не рекомендуются пациентам с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе и установленным сердечно-сосудистым заболеванием из-за вазоконстрикции в основе их фармакологического действия [16].

Оптимальная помощь пациентам с мигренью предполагает использование нескольких важных стратегий: 1) консультация у специалиста; 2) адекватная диагностика мигрени; 3) использование специфических для мигрени ЛС [17]. Только у 26,3% пациентов с эпизодической мигренью и ме-

нее чем у 5% пациентов с хронической мигренью применяются все три стратегии [18].

В подборе эффективной стратегии существенную роль играет анализ потребностей и предпочтений пациентов. М. Urtecho и соавт. [19] провели качественный анализ 19 исследований с участием 459 пациентов, в котором изучались аспекты взаимодействия между врачом и пациентом и процесс лечения мигрени. Авторы подтвердили значение таких аспектов, как совместное принятие решений, индивидуальный подход, доверие к специалистам, обмен знаниями и разнообразие вариантов лечения, целостный подход, простота общения и взаимное уважение. С точки зрения самого лечения выделено семь важных аспектов, влияющих на эффективность ведения пациентов: учет предпочтений пациентов в отношении немедикаментозного лечения, эффективность, быстрота действия, длительность обезболивания, стоимость и доступность ЛС, самостоятельное управление заболеванием и автономия пациента [19]. А среди атрибутов терапии, которые имели наибольшую ценность для пациента, были упомянуты поддержание или улучшение функционирования, отсутствие побочных эффектов, зависимости от лекарств и рецидива боли в приступе после эффективного купирования, а также избавление от сопутствующих симптомов, таких как тошнота, рвота и повышенная чувствительность к свету или звукам [19]. Поэтому выбор фармакологического средства для лечения приступов мигрени должен соответствовать потребностям пациента и во многом зависит от характеристик приступа, таких как тяжесть ГБ, частота эпизодов, снижение активности, сопутствующие симптомы и время до достижения пика боли.

Таким образом, ключевыми ориентирами для врача в выборе эффективного средства являются: 1) интенсивность ГБ и степень дезадаптации пациента; 2) наличие тошноты и других сопутствующих симптомов; 3) темп эскалации ГБ; 4) возможность раннего применения препарата; 5) наличие рецидивов ГБ; 6) возможное использование комбинированного лечения; 7) избегание чрезмерного использования лекарств; 8) избегание использования опиоидов и барбитуратов.

На основании специальных клинических исследований были определены три основных подхода к выбору симптоматического средства на основании тяжести приступов мигрени: стратифицированный, ступенчатый в последовательных приступах и ступенчатый в пределах одного приступа [20].

При ступенчатом подходе сначала выбирается наиболее доступное, менее дорогое или обладающее лучшим профилем переносимости ЛС. Если оно неэффективно, по очереди пробуют другие варианты для последующих атак. Сначала назначается НПВП или другой неспецифический анальгетик, а затем, если первоначальное лекарство не принесло пользы, переходят на специфические препараты для последующих приступов. Этот подход может привести к нескольким неудачным попыткам лечения, прежде чем будет найдено эффективное лекарство, что может привести к частым тяжелым приступам мигрени и, соответственно, к увеличению дезадаптации пациента и неудовлетворенности лечением в целом. Это также может привести к чрезмерной зависимости от безрецептурных лекарств.

Стратифицированный выбор ЛС основан на тяжести приступов и рассматривается как наиболее эффективный подход [20]. Тяжесть приступа ГБ у пациентов с мигренью оценивается совокупно, исходя из ее интенсивности и нарушения функциональной активности. При легкой и умеренной тяжести приступов можно начать с ацетаминофена или НПВП. Эта стратегия может быть подходящей, если пациент не пробовал безрецептурные препараты. Если это окажется безуспешным, можно попробовать использовать специфические средства. Однако у пациентов с тяжелыми инвалидизирующими приступами их применение предпочтительно, если нет противопоказаний. Пациентам с приступами разной тяжести может потребоваться более одной стратегии в разное время. Когда острые приступы мигрени не поддаются лечению НПВП, специфические антимигренозные средства рекомендуют при любой тяжести приступов [21].

Эти три подхода были изучены в исследовании Disability in Strategies of Care (DISC) [20], в котором были продемонстрированы преимущества стратифицированного подхода, а последующий post-hoc анализ показал, что эта стратегия была связана с более низкими расходами на здравоохранение, чем другие два подхода [22]. Хотя эти стратегии обсуждаются изолированно, в реальной клинической практике может рассматриваться их комбинация.

Специфические средства купирования приступов мигрени

Эволюция средств для купирования приступов мигрени шла по пути от эмпирического опыта к исследованиям патофизиологии и созданию таргетных препаратов. Эти средства можно условно подразделить на два класса: неспецифические средства и специфические, специально разработанные для симптоматического лечения острой мигрени. Неспецифические препараты включают анальгетики, такие как простые и комбинированные препараты, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), которые повсеместно используются для лечения различных болевых синдромов. Специфические антимигренозные средства включают агонисты рецепторов 5-НТ (серотонина) и препараты, действующие против CGRP [23]. Первым средством купирования приступов мигрени стал эрготамин, на основе которого исследовались механизмы формирования болевых приступов и разрабатывались новые антимигренозные средства, прежде всего триптаны [24]. В период с 2018 по 2020 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств США (Food and Drug Administration, FDA) были одобрены четыре препарата, нацеленные на рецепторы CGRP и 5-НТ_{1F}, что обусловлено новыми представлениями о роли этих мишеней в патогенезе мигрени. Новые антагонисты рецепторов CGRP (гепанты) и агонисты рецепторов 5-НТ_{1F} (дитаны) рассматриваются как многообещающая альтернатива, учитывая их профиль переносимости, хотя весь спектр фармакологических эффектов, вызываемых этими агентами, еще не полностью изучен. В целом в период с 1970 по 2020 г. семнадцать ЛС были зарегистрированы и одобрены FDA для симптоматического лечения мигрени (см. таблицу) [23].

Специфические препараты являются препаратами выбора при приступах средней и тяжелой степени тяжести. Триптаны — это специфические препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в нескольких клинических исследованиях, однако из-за своего вазоконстрикторного эффекта они противопоказаны пациентам с неконтролируемой гипертензией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями [25]. Наиболее частыми побочными эффек-

Специфические фармакологические средства для лечения приступов мигрени Specific pharmacological agents for the treatment of migraine attacks

Агент	Механизм действия	Важные противопоказания	Дата одобрения FDA
Эрготамин	Селективный агонист 5-НТ _{1D} -рецепторов	Заболевания коронарных артерий	1976
Суматриптан	Неселективный агонист 5-НТ _{1B/1D} -рецепторов	То же	1992
Дигидроэрготамин	Селективный агонист 5-НТ _{1D} -рецепторов	« »	1997
Золмитриптан	Неселективный агонист 5-НТ _{1B/1D} -рецепторов	« »	1997
Наратриптан	То же	« »	1998
Ризатриптан	« »	« »	1998
Алмотриптан	« »	—	2001
Фроватриптан	« »	Заболевания коронарных артерий	2001
Элетриптан	« »	То же	2002
Суматриптан / напроксен	Неселективный агонист 5-НТ _{1B/1D} -рецепторов и ингибитор ЦОГ-1/2	Заболевания коронарных артерий, заболевания ЖКТ	2008
Ласмидитан	Селективный агонист 5-НТ _{1F} -рецепторов	Нет	2019
Римегепант	Антагонист CGRP-рецепторов	Гиперчувствительность к компонентам	2020
Уброгепант	То же	То же	2019
Вазегепант	« »	« »	2020

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

тами являются сердцебиение, стеснение в шее или груди, дисгевзия, дискомфорт в гортани, и о них всегда следует предупреждать пациента при назначении препаратов. Несмотря на эти эффекты, следует отметить, что в целом триптаны характеризуются высоким уровнем безопасности [26]. Выбор конкретного представителя этой группы должен быть индивидуальным на основании времени начала мигрени (ночью или днем), тяжести приступа, темпа нарастания боли, наличия и времени появления тошноты или рвоты, уровня дезадаптации, а также частоты и характера приступов. Также возможно комбинировать триптаны с НПВП или ацетаминофеном или использовать альтернативные способы введения, такие как инъекции или назальный спрей, что может быть связано с лучшими результатами, чем при использовании стандартных форм триптана. Если первая доза триптана неэффективна, вторую дозу можно принять через 1 ч в течение первых 24 ч [27].

В рекомендациях Международного общества по клиническим исследованиям в области головной боли (International Headache Society Clinical Trials Subcommittee) предполагается, что процент участников исследования, у которых ГБ отсутствует в течение 2 ч, должен обычно использоваться в качестве основного параметра эффективности. Устойчивое освобождение от боли с отсутствием других симптомов мигрени через 24 или 48 ч также является значимым показателем [28]. Хотя эти параметры используются в основном в контексте исследования, они в равной степени применимы на практике и заслуживают рассмотрения при оценке эффективности симптоматического лечения.

Триптаны — это агонисты рецепторов серотонина 5-HT_{1B/1D}, которые, как правило, эффективны, хорошо переносятся и безопасны. К настоящему времени во всем мире доступны семь представителей триптанов, что обеспечивает широкий выбор для пациентов и врачей. Все триптаны превосходят плацебо в клинических испытаниях, а некоторые, такие как ризатриптан 10 мг, элетриптан 40 мг, алмотриптан 12,5 мг и золмитриптан 2,5 и 5 мг, очень похожи друг на друга и на прототип триптана, суматриптан 100 мг. Эти пять препаратов рассматриваются как быстродействующие агенты. Увеличение дозы может обеспечить повышенную эффективность, но может и привести к более высокому риску побочных эффектов, которые обычно являются легкими или умеренными и преходящими по своим проявлениям [29]. Различия в эффективности между триптанами клинически значимы и, вероятно, отчасти обусловлены генетическими факторами и фармакологической неоднородностью формулы и путей введения [30, 31].

Эрготаминсодержащие средства для симптоматического лечения мигрени

Алкалоиды спорыньи, такие как эрготамин, использовались с 1970-х годов для симптоматического лечения острой мигрени. В последующем был выведен на рынок новый класс специфических средств — триптаны. Первым их представителем стал суматриптан, который был одобрен к применению в 1992 г. Хотя к настоящему времени триптаны занимают значительное место в стратегиях лечения приступов мигрени, их механизмы действия и клинические эффекты во многом сходны с действием эрготамина [32].

Одним из первых синтезированных специфических средств лечения мигрени является дигидроэрготамин

(ДГЭ). Эрготамин — это алкалоид спорыньи, вещества, вырабатываемого ржанным грибом *Claviceps purpurea*, растущим на колосьях ржи [33, 34] и обладающим интересными свойствами, которые были обнаружены много веков назад. Однако первым препаратом спорыньи, используемым в современной медицине, был эрготамин, который был выделен из маточных рожков гриба-аскомицета (спорыньи) швейцарским биохимиком профессором Артуром Штоллем в лаборатории фирмы Sandoz в Базеле в 1918 г. [24]. Фармацевтический продукт эрготамина тартрата был назван Gynepgen, поскольку предполагалось, что препарат должен использоваться в гинекологии и акушерстве из-за его утеротонического эффекта. Для лечения мигрени эрготамин был впервые использован в 1925 г. в Швейцарии, когда было первоначально предположено, что мигрень вызвана повышенной симпатической активностью и что эрготамин может блокировать этот эффект [24]. Вскоре после этого J.R. Graham и H.G. Wolff продемонстрировали эффект уменьшения пульсации височной артерии после внутривенного введения эрготамина, что легло в основу сосудистой теории мигрени [24], согласно которой в приступе ГБ при мигрени вслед за первоначальной церебральной вазоконстрикцией следует вазодилатация, чем пытались объяснить симптомы мигрени, такие как аура (связанная с вазоконстрикцией) и пульсирующая боль (вызванная пульсирующими расширенными артериями) [24, 35]. Хотя сегодня эта теория больше не считается обоснованной, предполагалось, что вазоконстриктор, такой как спорынья, может подвергнуть обратному развитию вазодилатацию и, следовательно, боль при мигрени. Эрготамин был введен в медицинскую практику в США в 1934 г. после нескольких европейских исследований, продемонстрировавших его успешное использование в лечении мигрени [24]. ДГЭ был впервые разработан как производное эрготамина только в 1943 г. ДГЭ, по сравнению с эрготамином, демонстрирует большую альфа-адренергическую активность, меньшую артериальную вазоконстрикцию, меньший дофаминергический агонизм [31].

В 1945 г. В.Т. Horton и соавт. [36] сообщили о своем опыте лечения мигрени ДГЭ, вводимым внутрисосудистым и внутримышечным путем. Облегчение боли было достигнуто у 75 и 89% субъектов соответственно. Сообщалось о более низкой частоте тошноты при приеме дигидроэрготамина мезилата, чем при приеме эрготамина тартрата. Впоследствии были изучены полезность и переносимость повторного внутривенного введения дигидроэрготамина мезилата, и теперь это общепринятое лечение рефрактерной мигрени [36, 37].

В течение многих лет эрготамин и ДГЭ были единственными специфическими вариантами лечения мигрени, и благодаря своей высокой эффективности они нашли широкое применение в клинической практике [38]. В настоящее время эти средства применяются при тяжелых приступах мигрени, мигренозном статусе, они полезны для подавления симптомов выраженной тошноты во время атаки, эффективны при менструальной мигрени, рикошетной ГБ и хронической ежедневной ГБ [39]. Кроме того, ДГЭ оказался эффективным у лиц, не реагирующих на триптаны [38].

В настоящее время существует множество симптоматических фармакологических средств для лечения мигрени

с различной степенью подтверждающих доказательств. J.H. VanderPluym и соавт. [40] опубликовали анализ 15 систематических обзоров, которые включали 115 рандомизированных клинических исследований (РКИ) современных средств симптоматического лечения приступов мигрени с участием 28 803 пациентов. По сравнению с плацебо триптаны, НПВП, антагонисты рецепторов CGRP (гепанты), агонист рецептора 5-HT_{1F} (ласмидитан), ДГЭ, эрготамин плюс кофеин, ацетаминофен, противорвотные средства, буторфанол и трамадол в сочетании с ацетаминофеном продемонстрировали эффективность по ключевым параметрам в купировании мигренозной боли [40].

Одним из оптимальных путей повышения эффективности антимигренозных средств является использование различных комбинаций фармакологических агентов, что обусловлено стратегией полимодальности воздействия на ключевые мишени при мигрени [40]. Например, сочетание эрготамина с анальгетиками и другими вазоактивными препаратами может принести дополнительные терапевтические преимущества и повысить эффективность купирования приступов мигрени, как уже было показано для комбинации эрготамина и кофеина [41, 42]. В этом ряду оптимальное сочетание эффектов различных ингредиентов достигнуто в препарате Номигрен®, который является комбинацией пропифеназона (анальгетик), кофеина, камилофина (антихолинергическое и прямое вазодилаторное средство), меклоксамин (антихолинергическое, антигистаминное, легкое седативное и противорвотное средство) и эрготамин тартрата, и его эффективность и безопасность при лечении приступов мигрени были продемонстрированы в ряде клинических исследований [41].

S. Miljkovic и соавт. [43] провели исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препарата Номигрен® и суматриптана при лечении умеренных и тяжелых приступов мигрени без ауры. Это было рандомизированное двойное слепое двойное плацебоконтролируемое параллельное многоцентровое клиническое ис-

следование в пяти исследовательских центрах в Боснии и Герцеговине, в котором участвовал 201 пациент в возрасте от 18 до 64 лет [43].

Анализ ключевых параметров эффективности продемонстрировал, что доля пациентов с полным купированием ГБ в течение 2 ч от момента приема исследуемых препаратов была значимо больше в группе пациентов, принимавших Номигрен® (51,12%), по сравнению с принимавшими суматриптан (33,7%). Также Номигрен® по сравнению с суматриптаном продемонстрировал более высокую эффективность по параметру доли пациентов со снижением интенсивности боли (31,36% против 26,36% соответственно; рис. 1).

Анализ вторичных параметров эффективности также выявил различия исследуемых препаратов. Так, доля пациентов с купированием сопутствующих симптомов: тошноты, фото-, фоно- и осмофобии – была выше в группе получающих Номигрен® по сравнению с группой суматриптана (51,12% против 33,7% соответственно). При этом доля пациентов, которым потребовался прием дополнительного обезболивающего препарата, в группе получающих Номигрен® была значимо ниже по сравнению с суматриптаном (21,33% против 34,78% соответственно; рис. 2).

Следует также отметить, что доля лиц, у которых не удалось купировать приступы, в группе принимавших Номигрен® составила только 1,1%, тогда как в группе суматриптана таких пациентов было 4,9%.

В конце исследования пациентов спросили, будут ли они снова использовать исследуемый препарат; «да» ответили 66 (71%) пациентов в группе препарата Номигрен® и 66 (69,5%) в группе суматриптана. Ни один из пациентов в обеих группах исследования не сообщил о непереносимости исследуемого препарата.

В ходе исследования было зарегистрировано только одно нежелательное явление, связанное с препаратом, и оно не было серьезным (одна пациентка пожаловалась на чувство «распираания» в голове после приема препарата Номигрен®).

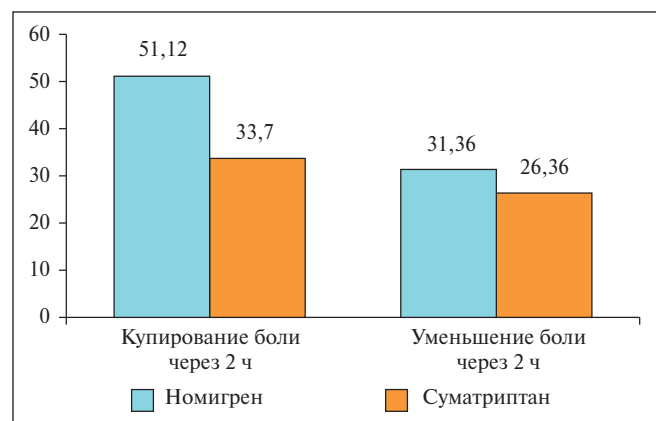


Рис. 1. Доля пациентов с полным купированием и снижением интенсивности ГБ через 2 ч после приема симптоматических средств, %

Fig. 1. The proportion of patients who experienced complete relief and a decrease in the intensity of head ache 2 hours after taking the symptomatic agents, %

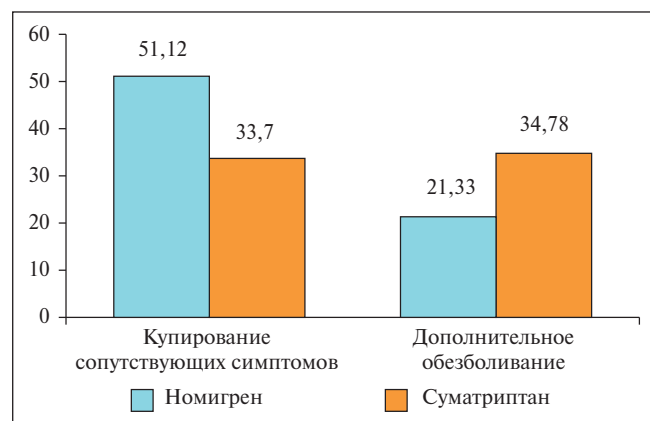


Рис. 2. Доля пациентов с полным купированием сопутствующих симптомов (фото-, фоно- и осмофобии) и необходимостью дополнительного обезболивания, %

Fig. 2. The proportion of patients with complete relief of concomitant symptoms (photophobia, phonophobia and osmophobia) and the need for additional analgesics, %

Заключение

Несмотря на наличие широкого арсенала фармакологических препаратов для купирования ГБ при мигрени, эффективный контроль приступов достигается лишь у трети пациентов. Ориентирами для выбора оптимального обезболивания могут служить: а) способность ЛС полностью купировать или значительно уменьшить ГБ в течение 2 ч от момента приема препарата; б) способность быстрого возврата к полноценному функционированию; в) купирование сопутствующих симптомов; г) полное купирование симптомов без необходимости дополнительного обезболивания; д) раннее купирование боли и сопутствующих симптомов; е) хорошая переносимость используемого средства. Многие из применяемых при мигрени средств отвечают перечисленным требованиям.

У некоторых пациентов, особенно с тяжелыми приступами ГБ или низкой эффективностью неспецифических препаратов или триптанов, использование комбинированной терапии может быть оптимальной стратегией терапии. Так, комбинированный препарат Номигрен® (производство «Босналек АО», Босния и Герцеговина), в состав которого входят ингредиенты, имеющие различные механизмы действия, обеспечивает мультимодальные эффекты. Сравнительное исследование препарата Номигрен® с суматриптаном, «золотым стандартом» антимигренозной терапии, выявило его превосходящую активность по ключевым параметрам эффективности, которые демонстрируют эффективность препарата для купирования приступов мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1866–76. doi: 10.1056/NEJMr1915327
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459–80. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992 Aug;12(4):221–8; discussion 186. doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1204221.x
- Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May;58 Suppl 1:4–16. doi: 10.1111/head.13300
- Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1315–30. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1. Epub 2018 Mar 6.
- Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache*. 2018 Nov;58 Suppl 3:238–75. doi: 10.1111/head.13379. Epub 2018 Sep 22.
- Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комPLEMENTАРНЫЕ методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4–15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 [Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501–14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18.
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the EuroLight study. *J Headache Pain*. 2018 Feb 1;19(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485–95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25.
- American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1–18. doi: 10.1111/head.13456. Epub 2018 Dec 10. Erratum in: *Headache*. 2019 Apr;59(4):650–1. doi: 10.1111/head.13506
- Bentivegna E, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in Preventive Treatment of Migraine. *Neurol Ther*. 2023 Apr;12(2):337–42. doi: 10.1007/s40120-023-00438-z. Epub 2023 Feb 4.
- Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):1–13. doi: 10.1007/s12325-023-02650-7. Epub 2023 Nov 9.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
- Bigal ME, Golden W, Buse D, et al. Triptan use as a function of cardiovascular risk. A population-based study. *Headache*. 2010 Feb;50(2):256–63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01595.x. Epub 2009 Dec 21.
- Lipton RB, Serrano D, Holland S, et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013 Jan;53(1):81–92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02265.x. Epub 2012 Oct 18.
- Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016 May;56(5):821–34. doi: 10.1111/head.12774. Epub 2016 May 3.
- Urtecho M, Wagner B, Wang Z, et al. A qualitative evidence synthesis of patient perspectives on migraine treatment features and outcomes. *Headache*. 2023 Feb;63(2):185–201. doi: 10.1111/head.14430. Epub 2023 Jan 5.
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*. 2000 Nov 22–29;284(20):2599–605. doi: 10.1001/jama.284.20.2599
- Worthington I, Pringsheim T, Gaweil MJ, et al; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013 Sep;40(5 Suppl 3):S1–S80.
- Sculpher M, Millson D, Meddis D, Poole L. Cost-effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(2):91–100. doi: 10.2165/00019053-200220020-00002
- Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021 Dec;178(23):4588–607. doi: 10.1111/bph.15657. Epub 2021 Sep 26.
- Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia*. 2008 Aug;28(8):877–86. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01578.x. Epub 2008 May 5.

25. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs*. 2010 Aug 20;70(12):1505-18. doi: 10.2165/11537990-000000000-00000
26. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004 May;44(5):414-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04078.x
27. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadееva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
28. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012 Jan;32(1):6-38. doi: 10.1177/0333102411417901
29. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20. doi: 10.1111/head.12499
30. Pascual J, Mateos V, Roig C, et al. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache*. 2007 Sep;47(8):1152-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00849.x
31. Табеева ГР, Харитоновна АА. Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11 [Tabeeva GR, Kharitonova AA. Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1S):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11 (In Russ.)].
32. Silberstein SD. The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache*. 1997;37 Suppl 1:S15-25.
33. Shafqat R, Flores-Montanez Y, Delbono V, Nahas SJ. Updated Evaluation of IV Dihydroergotamine (DHE) for Refractory Migraine: Patient Selection and Special Considerations. *J Pain Res*. 2020 Apr 30;13:859-64. doi: 10.2147/JPR.S203650
34. Tepper SJ. Orally inhaled dihydroergotamine: a review. *Headache*. 2013 Sep;53 Suppl 2:43-53. doi: 10.1111/head.12184
35. Ahn AH. On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache*. 2010 Oct;50(9):1507-10. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01765.x
36. Horton BT, Peters GA, Blumenthal LS. A new product in the treatment of migraine: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1945;20:241-8.
37. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 [Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].
38. Silberstein SD, Kori SH. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2013 May;27(5):385-94. doi: 10.1007/s40263-013-0061-2
39. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1353-61. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01662.x. Epub 2010 Mar 29.
40. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2357-69. doi: 10.1001/jama.2021.7939
41. Bosnalijek DOO, Product composition. Product monograph Nomigren, Bosnalijek, Sarajevo, 2007, 1-2. Available at: <http://www.bosnalijek.com/products-L2e?c=zn&zn=NOMIGREN> (accessed 30.01.2018).
42. Demaagd G. The pharmacological management of migraine, part 1: overview and abortive therapy. *P T*. 2008 Jul;33(7):404-16.
43. Miljkovic S, Smajlovic D, Tiric Campara M, et al. The first comparative double-blind trial on efficacy and safety of ergotamine based five-component combination and sumatriptan in migraine without aura. *Hippokratia*. 2018 Jan-Mar;22(1):17-22.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

26.12.2025 / 20.03.2025 / 21.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Босналек АО». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Bosnalijek JSC. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Когнитивные нарушения при депрессии и сосудистой патологии



Реверчук И.В.^{1,2}

¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан;

²АНО ДПО «Биоинститут охраны соматопсихического здоровья», Калининград

¹Узбекистан, 140100, Самарканд, ул. Амира Темура, 18; ²Россия, 236038, Калининград, Майский пер., 1

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями (КН) остается актуальной проблемой современной неврологии и психиатрии, что объясняется широкой распространенностью КН, а также прогнозируемым увеличением числа пациентов в будущем. К наиболее часто встречаемым причинам формирования когнитивного дефицита у молодых пациентов относятся депрессивные расстройства, а в пожилом возрасте — сосудистая патология головного мозга, болезнь Альцгеймера и их сочетание. Обсуждаются патофизиологические особенности развития КН при депрессии, а также возможные терапевтические опции, позволяющие подобрать персонализированную терапию и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; нейровоспаление; флувоксамин; идебенон.

Контакты: Игорь Васильевич Реверчук; igor7272igor@gmail.com

Для ссылки: Реверчук ИВ. Когнитивные нарушения при депрессии и сосудистой патологии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):107–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-107-115

Cognitive impairment in depression and cerebrovascular disease

Reverchuk I.V.^{1,2}

¹Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; ²Bioinstitute for Somatopsychiatric Healthcare, Kaliningrad

¹18, Amir Temur St., Samarkand 140100, Uzbekistan; ²1, Mayskiy Lane, Kaliningrad 236038, Russia

The treatment of patients with cognitive impairment (CI) remains an urgent problem of modern neurology and psychiatry due to the widespread prevalence of CI and the predicted increase in the number of patients in the future. Among the most common reasons for the development of cognitive deficits in young patients are depressive disorders, and in the elderly — vascular disease of the brain, Alzheimer's disease and their combination. We discuss pathophysiological features of CI in depression, and possible therapeutic options that allow to choose personalized therapy and improve the quality of life of patients.

Keywords: cognitive impairment; neuroinflammation; fluvoxamine; idebenone.

Contact: Igor Vasilievich Reverchuk; igor7272igor@gmail.com

For reference: Reverchuk IV. Cognitive impairment in depression and cerebrovascular disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):107–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-107-115

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой расстройства высших мозговых функций, таких как память, внимание, мышление, восприятие, исполнительные функции и способность к обучению. Эти нарушения имеют широкий спектр проявлений — от легких изменений, практически не влияющих на повседневную жизнь, до тяжелых форм, существенно снижающих качество жизни и самостоятельность пациентов [1]. Распространенность КН значительно варьирует в зависимости от возрастной группы и этиологии. По данным разных исследований, легкие КН встречаются у 20–25%, а деменция — у 5–10% пожилых пациентов [2,3].

Этиологический спектр КН достаточно широк и включает сосудистые, нейродегенеративные, метаболические, психогенные, токсические и посттравматические причины. Среди наиболее распространенных и значимых причин выделяют депрессивные расстройства, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и болезнь Альцгеймера [3–6]. Депрессивные расстройства играют важ-

ную роль в развитии когнитивного дефицита у молодых людей, в то время как ЦВЗ, болезнь Альцгеймера, а также их сочетание являются основной причиной КН у лиц более старшего возраста (обычно 50–60 лет и старше) [7, 8].

Взаимосвязь депрессии и когнитивного дефицита обусловлена не только психологическими и поведенческими факторами, но и нейробиологическими механизмами, такими как нейровоспаление, нарушение нейропластичности и изменения метаболизма нейромедиаторов [9]. В свою очередь КН сосудистого происхождения, как правило, связаны с хронической цереброваскулярной недостаточностью, артериальной гипертензией и последствиями инсультов [10, 11].

Данная статья фокусируется на особенностях диагностики и ведения пациентов с КН, вызванными депрессивными расстройствами и ЦВЗ, учитывая их высокую распространенность и значительную роль в структуре общего когнитивного дефицита.

Причины КН

КН при депрессивных расстройствах могут быть обусловлены целым рядом патофизиологических механизмов. Среди наиболее изученных и клинически значимых факторов выделяют: дисбаланс нейромедиаторных систем (в первую очередь серотонинергической, дофаминергической и норадренергической), нарушение процессов нейропластичности, гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровня кортизола, нейровоспалительные процессы, окислительный стресс, сосудистые изменения в головном мозге (ГМ) [4, 12, 13]. При обращении пациента с жалобами на снижение когнитивных функций (КФ) необходима последовательная дифференциальная диагностика для определения основной причины КН и выбора адекватной терапии. Первым шагом является уточнение этиологии КН, которая может включать психогенные причины (депрессивные расстройства), сосудистую патологию ГМ, болезнь Альцгеймера или другие возможные причины. В случае выявления психогенных причин (депрессивных расстройств) пациенту подбирается антидепрессант, обладающий выраженным прокогнитивным действием. После редукции депрессивных симптомов проводится повторная оценка КФ. Если когнитивный дефицит сохраняется, пациенту показаны дополнительное обследование и возможная коррекция терапии [14–16]. Если на фоне проводимой терапии КН сохраняются, требуется повторная оценка состояния и коррекция лечебной тактики. В случае, если выявлены иные причины когнитивного дефицита, пациент направляется к профильным специалистам для дальнейшей диагностики и подбора соответствующей терапии.

Механизмы развития КН при депрессии

Среди указанных механизмов особое внимание в настоящее время уделяется роли нейровоспаления как ключевого компонента патогенеза когнитивного дефицита при депрессии (рис. 1). Именно нейровоспаление в последние годы рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени [17–19]. Нейровоспаление — это сложный и многоуровневый процесс, характеризующийся активацией микроглии и астроцитов, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС) [20, 21]. Под действием внешних факторов, например хронического стресса, в ЦНС происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [22]. Эти цитокины способны изменять нейротрансмиссию, снижать уровень нейротрофических факторов (например, мозгового нейротрофического фактора — BDNF), нарушать нейрогенез и оказывать влияние на процесс нейропластичности, что напрямую влияет на КФ пациента

[23, 24]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α задействованы в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные когнитивные процессы. Активация микроглии приводит к образованию активных форм кислорода и выделению эксайтотоксичного глутамата, что, в свою очередь, может привести к повреждению и гибели нейронов, способствуя развитию КН [25]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями, демонстрирующими связь между повышением уровней ИЛ6, ФНО α и ИЛ1 β в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с депрессией и снижением их когнитивных способностей, даже вне острого эпизода депрессии [26, 27]. Таким образом, хроническое нейровоспаление не просто сопутствует депрессии, а играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании КН.

В систематическом обзоре М.Т. Fard и соавт. [28] показано, что существует четкая взаимосвязь между уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ6 и С-реактивного белка) и снижением когнитивных способностей. Повышение уровней этих биомаркеров ассоциируется с ухудшением памяти, внимания и исполнительных функций. При этом сохранение КФ у пожилых людей связывают с клеточными механизмами, регулирующими окислительный стресс и репарацию ДНК [29].

Отдельное значение имеет хронический стресс, который способствует формированию устойчивого нейровоспалительного фона. Хронический стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к длительному повышению уровня глюкокортикоидов и катехоламинов, что влечет за собой изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. На ранних этапах отмечается повышение уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, трансформирующего фактора роста β), однако при длительном воздействии хронического стресса происходит активация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) [21].

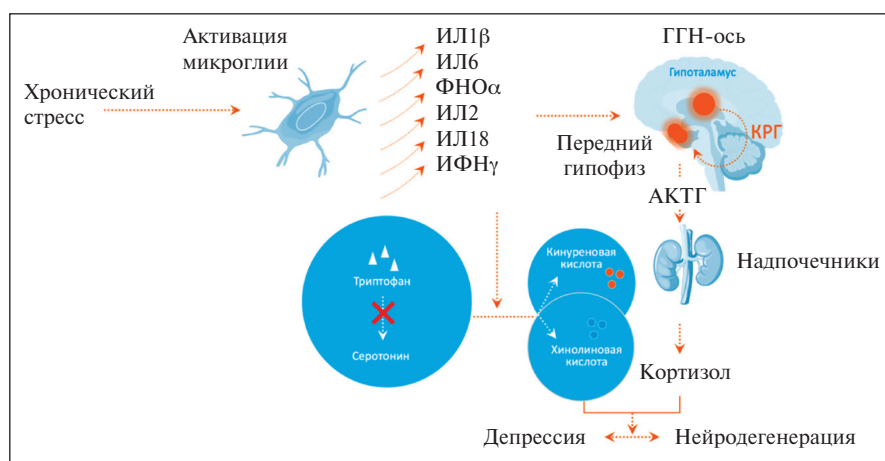


Рис. 1. Нейровоспаление и депрессия [30, 31]¹.

ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; ИФН γ — интерферон γ ; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон

Fig. 1. Neuroinflammation and depression [30, 31]

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Это формирует перманентный провоспалительный статус, который усиливает КН и способствует их прогрессированию. Рядом авторов высказывается предположение, что сигма-1-рецепторы могут быть вовлечены в процессы гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поэтому воздействие на данный тип рецепторов может потенциально приводить к снижению степени выраженности воспалительного процесса.

Более того, недавние данные позволили расширить понимание патогенеза депрессии до митохондриальной дисфункции, предполагая, что комбинированное воздействие социального стресса на митохондрии и воспаление могут синергически способствовать возникновению депрессии, связанной со стрессом [32]. Митохондриальная дисфункция также рассматривается как одно из возможных патогенетических звеньев развития нейродегенеративных расстройств и деменции, являясь связующим патофизиологическим звеном между депрессией и КН [33]. Депрессивное расстройство представляет собой сложное состояние, способное провоцировать каскад патологических изменений в ГМ, что в конечном счете может привести к развитию деменции (рис. 2). Так, высокий уровень кортизола негативно влияет на нейротрофические факторы (например, BDNF), приводя к нарушению процессов нейрональной регенерации и последующего апоптоза нейронов. Также гиперкортизолемиа может активировать воспалительные процессы низкой интенсивности (low-grade inflammation), которые усиливают нейродегенеративные процессы [34]. Хроническое воспаление активирует ферменты индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) и триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO), которые изменяют метаболизм триптофана, снижая образование серотонина (5-НТ) и усиливая продукцию кинуренина. Избыточное образование кинуренина в свою очередь ведет к повышению уровня нейротоксинов, способствующих нейродегенерации и атрофии гиппокампа [35]. Недостаток серотонина приводит к дисфункции серотониновых рецепторов 5-НТ_{2A/2C}. Эта дисфункция, наряду с возрастными факторами, патологическими белками (например, нейро-

фибрилярными клубками — NFTs, β -амилоидом — bA) и генетическими предрасположенностями (например, носительство гена *APOE4*), провоцирует атрофию гиппокампа и КН [36, 37].

Взаимодействие гиперкортизолемиа, нейровоспаления и серотонинергического дефицита формирует сложную цепь патологических процессов, завершающихся атрофией гиппокампа и развитием деменции, а механизмы митохондриальной дисфункции, нейровоспаления и хронического стресса тесно взаимосвязаны и являются ключевыми патогенетическими факторами КН, что определяет их в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

В свете представленных данных становится очевидной важность выбора терапии депрессии, оказывающей одновременно антидепрессивное и противовоспалительное действие, для эффективной коррекции когнитивного дефицита.

Терапевтические опции

В современной клинической практике терапевтические подходы к коррекции КН, сопровождающих депрессивных расстройств, предполагают использование методов, оказывающих одновременно антидепрессивное и прокогнитивное действие. К таким подходам относят фармакотерапию, психотерапию и комбинированные стратегии [38, 39]. Среди фармакологических средств, применяемых в терапии депрессивных расстройств с когнитивным дефицитом, выделяют антидепрессанты, препараты нейрометаболического и сосудистого действия, а также средства с антиоксидантной и противовоспалительной активностью [40, 41].

Наибольшее внимание в клинических рекомендациях уделяется антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), доказавшим эффективность и безопасность в терапии депрессии и сопутствующих КН [42, 43]. Препараты данной группы способствуют коррекции аффективных симпто-

мов, а также улучшают КФ за счет восстановления нейромедиаторного баланса, повышения нейропластичности и снижения активности нейровоспаления [44, 45]. В современных рекомендациях по лечению депрессии обосновывается монотерапия, имеющая приоритет в сравнении с комбинированным лечением, а продолжительность курса лечения антидепрессантами должна составлять не менее 6 мес после достижения ремиссии. Пациенты, у которых не наблюдается эффект от применения двух терапевтических схем (прием отдельных антидепрессантов в течение 6–8 нед без ответа), считаются фармакорезистентными [46]. В этом случае должны быть рассмотрены альтернативные терапевтические опции (например, аугментация другими препаратами, электросудорожная терапия и пр.).

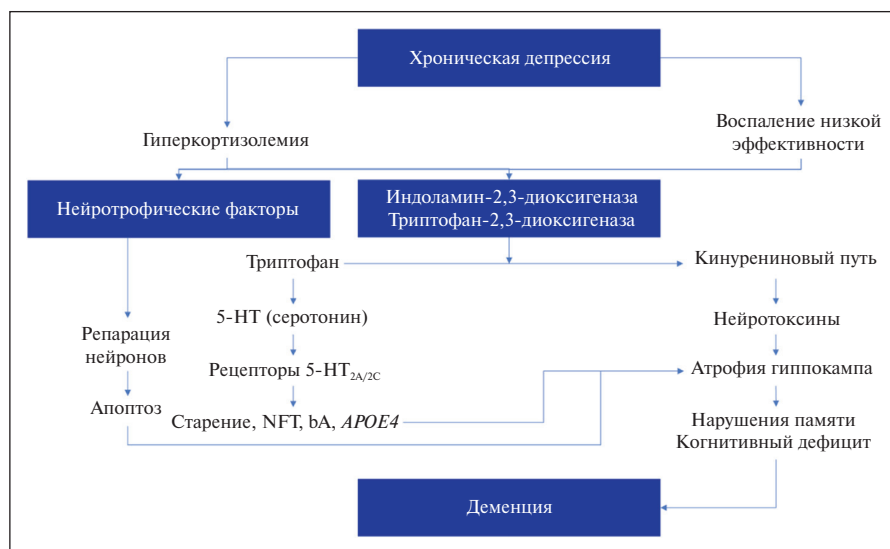


Рис. 2. Возможные связи между хронической депрессией и деменцией [34–37]

Fig. 2. Possible links between chronic depression and dementia [34–37]

В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность монотерапии различными антидепрессантами из группы СИОЗС в отношении улучшения КФ пациентов с депрессивными расстройствами [47, 48]. Однако, согласно современным представлениям, депрессия связана и с нейровоспалением [49, 50], а терапевтическая эффективность антидепрессантов обусловлена различными факторами, в том числе их противовоспалительными свойствами [49, 51].

Далее будут подробно рассмотрены механизм действия и доказательная база прокогнитивного эффекта флувоксамина, единственного СИОЗС, чей прокогнитивный эффект отдельно подчеркнут в обновленных Клинических рекомендациях Российского общества психиатров по терапии депрессивных расстройств (2024) [46], а также препарата идебенон, отмеченного в рекомендациях Российского общества психиатров по терапии когнитивных расстройств (2024) [14].

Флувоксамин и его прокогнитивные эффекты

При терапии депрессивных расстройств с выраженным когнитивным дефицитом особое значение приобретает выбор антидепрессанта, который сочетает в себе способность не только эффективно корректировать уровень серотонина, но и оказывать дополнительный прокогнитивный эффект [52]. Несмотря на то что все СИОЗС в разной степени улучшают серотонинергическую нейротрансмиссию, далеко не все препараты этой группы оказывают значимое позитивное влияние на КФ пациентов. Флувоксамин является единственным из шести зарегистрированных в Российской Федерации СИОЗС, прокогнитивный эффект которых отдельно подчеркивается в Клинических рекомендациях по терапии депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства (2024) [46]. Исследования показывают: флувоксамин улучшает КФ при депрессии, что способствует стабилизации ремиссии и улучшению социальной адаптации пациентов [53].

В ряде исследований установлено, что флувоксамин обладает свойствами агониста при воздействии на сигма-1-рецепторы [54, 55] и влияет на обмен мелатонина, что приводит к улучшению сна у пациентов с депрессией [56]. Следует отметить, что флувоксамин обладает самым высоким среди антидепрессантов из группы СИОЗС сродством к сигма-1-рецепторам, вовлеченным в процессы нейропротекции и нейропластичности нейронов, что может объяснять его выраженный прокогнитивный эффект.

Так, у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством применение оригинального флувоксамина в течение 24 нед привело к статистически значимому улучшению показателей времени выполнения всех компонентов словесно-цветового теста Струпа, суммарного значения оценки по Батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB; $p < 0,001$) и четырех из шести компонентов FAB ($p < 0,0057$), а также суммарного значения по модифицированной Адденбрукской когнитивной шкале (Addenbrooke's Cognitive Examination, revised, ACE-R; $p < 0,001$) и каждого отдельного компонента ACE-R ($p < 0,02$), кроме речевой активности [57].

Таким образом, флувоксамин воздействует на КН при помощи двух механизмов [55, 58, 59]:

- Флувоксамин обладает высоким сродством к сигма-1-рецепторам, выступая их мощным агонистом. Связывание с этими рецепторами способствует нейрогенезу и улучшению КФ, включая память и обучаемость.
- Активация сигма-1-рецепторов флувоксином оказывает противовоспалительное действие, снижая выработку провоспалительных цитокинов. Это способствует уменьшению степени выраженности воспалительных процессов, связанных с нейродегенерацией и КН. Таким образом, флувоксамин может модулировать воспалительные реакции, что положительно сказывается на КФ.

В исследованиях показаны прокогнитивные эффекты флувоксамина как *in vitro*, так и в исследованиях на животных и у пациентов с депрессивными расстройствами и КН. В частности, флувоксамин эффективно подавлял экспрессию генов *ICAM1*, *VCAM1*, *COX2* и *iNOS*, связанных с воспалением, в эндотелиальных клетках человека и макрофагах, в которых воспалительные процессы были стимулированы при помощи липополисахаридов [59]. Данные эффекты, полученные *in vitro*, были подтверждены в экспериментах на крысах, которым внутривенно вводили флувоксамин в дозах 25 и 50 мг/кг перед инъекцией каррагинана, вызывающего активацию воспалительного процесса. Авторы отдельно подчеркивают, что противовоспалительный эффект флувоксамина был аналогичен противовоспалительному эффекту дексаметазона. В другом исследовании оригинальный флувоксамин снижал выраженность ангедонии за счет высокого сродства к сигма-1-рецепторам [60]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в рамках исследования с участием 65 пациентов с большим депрессивным расстройством и 34 участников из контрольной группы. Было показано, что прием флувоксамина в течение 2 мес приводил не только к уменьшению симптомов депрессии и степени выраженности ангедонии, но и к снижению уровня ИЛ6, что может иметь значение в контексте нейровоспаления и связи депрессивных расстройств с КН [61]. В исследовании А.Е. Боброва и соавт. [53] с участием 50 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством использование оригинального флувоксамина (Феварин®) способствовало стабилизации состояния, отмечалось улучшение исполнительных функций, включая избирательное внимание и тормозной контроль, а также восстановление скорости ассоциативных процессов.

Идебенон в терапии КН

Пациенты с додементными КН требуют комплексного подхода к терапии, направленного на несколько ключевых патогенетических механизмов одновременно. Это связано с тем, что когнитивные и поведенческие нарушения взаимосвязаны и имеют общие патофизиологические механизмы, такие как снижение энергетического обмена, нарушение нейрональной пластичности и дисбаланс нейромедиаторных систем. Поэтому при решении задач терапии когнитивных и поведенческих нарушений необходимо восстановить энергетический метаболизм

клеток ГМ, защитить здоровые нейроны, восстановить поврежденные и улучшить связь между ними, а также восстановить работу нейромедиаторов между нейронами. Особенно важно учитывать этот факт у женщин в перименопаузе, поскольку физиологическое снижение уровня эстрогенов дополнительно усугубляет уже имеющиеся когнитивные и поведенческие проблемы, обусловленные хроническим ЦВЗ.

Инновационным в данном случае направлением является патогенетически обоснованное применение препарата идебенона с целью терапии КН и поведенческих нарушений. Идебенон в суточной дозе 90 мг отдельно отмечен в клинических рекомендациях по терапии КН 2024 г. (рис. 3) [14].

Идебенон — низкомолекулярный препарат, способный проникать через внешнюю мембрану митохондрий для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) на внутренней мембране [62]. Он представляет собой ключевой компонент в синтезе АТФ, что является его отличительной чертой по сравнению с некоторыми другими препаратами. Идебенон обладает антиоксидантными свойствами, замедляя перекисное окисление липидов и предохраняя мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. Также он способствует синтезу NGF-фактора, нейромедиаторов норадреналина, ацетилхолина, дофамина, серотонина. Это поддерживает жизнеспособность и пластичность нейронов, а также предотвращает их гибель. Влияние идебенона на уровень нейромедиаторов может вносить вклад в его комплексное действие при КН. Препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и обладает мембраностабилизирующим действием, защищая мембраны. Кроме того, препарат способствует повышению энергетического потенциала нейронов и улучшению их функционирования [63]. Идебенон характеризуется отсутствием значимых межлекарственных взаимодействий и минимальным риском побочных эффектов со стороны ЦНС, что важно для пациентов с multimorbidity. Прием идебенона не требует коррекции дозы при сопутствующих артериальной гипертензии или сахарном диабете, а также не ухудшает состояние при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, артериальной гипотензии, нефролитиазе, подагре или гиперурикемии [64].

В клинических исследованиях у пациентов с различными типами КН идебенон показал себя как препарат с высоким профилем эффективности и безопасности. Исследования показывают, что трехмесячный курс терапии идебенонем приводит к устойчивым улучшениям КФ

и поведенческих симптомов. Кроме того, отмечается сохранение терапевтического эффекта после прекращения терапии. Так, в двойном слепом рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с участием 104 пациентов с мультиинфарктной деменцией от легкой до умеренной степени терапия идебенонем 90 мг/сут в течение 90 дней положительно влияла на кратко- и долгосрочную память, внимание, ориентацию в пространстве и вербальное понимание по сравнению с плацебо, а эффекты сохранялись в течение месяца после отмены терапии. Не регистрировалось серьезных побочных реакций [65]. Аналогичные результаты были показаны в другом исследовании с участием 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией [66]: на фоне терапии идебенонем в дозе 90 мг/сут было зарегистрировано значимое улучшение КФ, особенно памяти и внимания, а эффект от лечения сохранялся после завершения терапии. Переносимость препарата также оценивалась как хорошая.

В другом исследовании, оценивающем эффективность и переносимость идебенона у 33 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет с хроническими ЦВЗ, было показано [67], что идебенон эффективен в терапии когнитивных и поведенческих нарушений. Начиная с 45-го дня терапии у пациентов наблюдалось улучшение воспроизведения парных слов, составления парных слов, воспроизведения и составления краткой истории, а также числа повторений. Кроме того, наблюдали улучшение межличностных отношений на 15% и снижение апатии на 26%, а также улучшение настроения на 21%. Переносимость лечения отмечалась как очень хорошая. В аналогичном, но более продолжительном исследовании (длительностью 6 мес) [68] препарат продемонстрировал способность стабилизировать и улучшать когнитивные и функциональные показатели при длительном применении. Подтверждены высокая переносимость препарата и стабильность терапевтического эффекта.

В исследовании с участием пациентов с додементными КН при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве, в том числе на фоне ЦВЗ, было показано, что терапия идебенонем на протяжении 1,5 мес приводила к улучшению когнитивных и поведенческих функций, была отмечена хорошая переносимость лечения [69]. Показатели КФ улучшились более чем на 50%; уменьшилась частота регистрации сниженного настроения на 52,4%, снизились его суточные колебания на 72,1%. Кроме этого, уменьшились апатия, тревога, физическая истощаемость и дневная сонливость [69]. В то же время идебенон был эффективен при применении у пациентов с болезнью Альцгеймера [70–72]: на фоне приема препарата отмечалось увеличение баллов по когнитивной субшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive, ADAS-cog), улучшение КФ, в первую очередь памяти и внимания, а также способности к ежедневной деятельности, показано замедление прогрессирования заболевания.

Важно отметить, что уменьшение поведенческих нарушений, в том

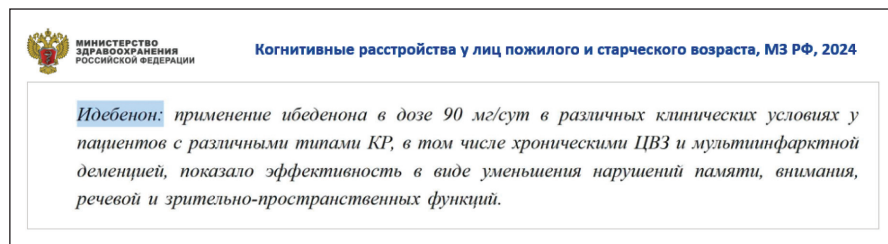


Рис. 3. Идебенон в клинических рекомендациях [14]
Fig. 3. Idebenone in clinical recommendations [14]



Рис. 4. Алгоритм выявления причин КН
Fig. 4. Algorithm for identifying the causes CI

числе улучшение психоэмоционального фона, настроения, отмечается уже с начала терапии, тогда как улучшение КФ регистрируется позже — с 45-го дня терапии. В клинических исследованиях пациенты принимали препарат, как правило, не менее 3 мес, что необходимо учитывать при назначении его в реальной клинической практике.

В России идебенон зарегистрирован как препарат Нобен. Следует отметить, что Нобен, имея уникальный механизм действия, обладает рядом преимуществ перед другими фармакологическими препаратами [64, 73–79]. В частности, действующее вещество, идебенон, обладает перечисленными выше преимуществами. Препарат не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами и характеризуется простотой дозирования (стандартный режим приема после еды не требует формирования временных промежутков относительно пищи). В отличие от ряда альтернатив, таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат, рибоксин с янтарной кислотой или анти-S100 антитела, Нобен не требует титрации дозы, принимается после еды и не вызывает снижения активности ферментных систем. Кроме того, он положительно влияет на уровень нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина, серотонина), что может способствовать улучшению КФ [64]. Немаловажно, что препарат включен в клинические рекомендации 2024 г. [14], что подтверждает его высокую клиническую значимость и обоснованность его применения при КН различного генеза, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

В заключение, на основании проведенного обзора литературы, а также собственного клинического опыта автором представлен возможный вариант алгоритма выявления причин КН (рис. 4).

Заключение

КН представляют собой значимую медико-социальную проблему, требующую комплексного и дифференцированного подхода в терапии. Особое внимание следует уделять пациентам с депрессивными расстройствами, а также с сосудистой патологией ГМ, так как эти причины наиболее распространены и имеют четкие патогенетические механизмы, позволяющие подобрать эффективную терапевтическую стратегию.

Антидепрессанты из группы СИОЗС демонстрируют не только антидепрессивную, но и прокогнитивную активность. Среди них флувоксамин обладает уникальными прокогнитивными и противовоспалительными свойствами, связанными с его высоким сродством к сигма-1-рецепторам, что делает его оптимальной терапевтической опцией при лечении депрессии, в том числе с когнитивным дефицитом. Идебенон благодаря своему мультимодальному действию эффективно решает ключевые задачи: нормализует энергетический обмен мозга, оказывает выраженное нейропротективное действие и стабилизирует нейромедиаторные системы, что является важным для пациентов с когнитивными и эмоционально-поведенческими нарушениями на фоне сосудистых заболеваний ГМ. Клинические исследования подтверждают эффективность и высокий профиль безопасности идебенона, а также необходимость проведения полноценного трехмесячного курса терапии для достижения устойчивого терапевтического эффекта.

Таким образом, своевременная и корректная диагностика КН, рациональный выбор препаратов с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов, сохранить их социальную активность и снизить риск развития деменции.

1. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2227-34. doi: 10.1056/NEJMcp0910237
2. Pais R, Ruano L, Carvalho OP, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults—A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Oct 27;5(4):84. doi: 10.3390/geriatrics5040084
3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535. Epub 2013 Oct 29.
5. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry*. 2014 May;171(5):572-81. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821
6. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 10;15:1249-58. doi: 10.2147/NDT.S199746
7. Schumacher A, Campisi SC, Khalfan AF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024 Feb;79:49-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.11.005. Epub 2023 Dec 20.
8. Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment — Past, present, and future challenges. *Ageing Res Rev*. 2023 Sep;90:102042. doi: 10.1016/j.arr.2023.102042. Epub 2023 Aug 25.
9. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation*. 2023 Nov 27;20(1):283. doi: 10.1186/s12974-023-02964-x
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20;80(4):844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement*. 2019 Jul;15(7):961-84. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.001
12. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017 Jun;27:101-11. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Epub 2017 Jan 29.
13. Semkowska M, Quinlivan L, O'Grady T, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Oct;6(10):851-61. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30291-3. Epub 2019 Aug 15.
14. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (дата обращения 21.03.2025). [Clinical guidelines. Cognitive disorders in elderly and senile individuals. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (accessed 21.03.2025) (In Russ.)].
15. Преображенская ИС. Когнитивные нарушения и депрессия. *Медицинский Совет*. 2023;(21):34-43. doi: 10.21518/ms2023-246 [Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairment and depression. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(21):34-43. doi: 10.21518/ms2023-246 (In Russ.)].
16. Громова ДО, Вахнина НВ. Ацетилхолинэргическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(34):26-34. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-34-26-34 [Gromova DO, Vakhnina NV. Acetylcholinergic Therapy in the Recovery Period of Ischemic Stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(34):26-34. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-34-26-34 (In Russ.)].
17. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
18. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):151-71. doi: 10.1111/ejn.14720. Epub 2020 Mar 20.
19. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1623-36. doi: 10.1007/s00213-016-4214-0. Epub 2016 Jan 23.
20. Pienaar L, Baijnath S, Millen AME. Unravelling the neuroinflammatory links in depression: the potential of a lipopolysaccharide preclinical model. *Discover Med*. 2024;1:1-18. doi: 10.1007/S44337-024-00114-7
21. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Front Psychiatry*. 2023 May 11;14:1130989. doi: 10.3389/fpsy.2023.1130989
22. Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12050. doi: 10.1038/s41598-018-30487-6
23. Elgellaie A, Thomas SJ, Kaelle J, et al. Pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. *Eur J Neurosci*. 2023 Jun;57(11):1913-28. doi: 10.1111/ejn.15992. Epub 2023 Apr 26.
24. Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry*. 2022 Jan 19;12(1):77-97. doi: 10.5498/wjp.v12.i1.77
25. Янушко МГ, Шаманина МВ. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(4):22-8. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 [Yanushko MG, Shamanina MV. Neuroinflammation Factors and Cognitive Deficits in Recurrent Depression: The Search for Pathogenetic and Therapeutic Targets. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):22-8. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 (In Russ.)].
26. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:199-229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060. Epub 2013 May 3.
27. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1532-43. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007. Epub 2015 Jun 20.
28. Fard MT, Savage KM, Stough CK. Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Oct;144:105870. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105870. Epub 2022 Jul 13.
29. Vignjevic Petrinovic S, Milosevic MS, Markovic D, et al. Interplay between stress and cancer — A focus on inflammation. *Front Physiol*. 2023 Mar 20;14:1119095. doi: 10.3389/fphys.2023.1119095
30. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec;31(12):1999-2009. doi: 10.1111/jdv.14460. Epub 2017 Aug 9.
31. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*. 2017 Sep;31(9):1149-65. doi: 10.1177/0269881117711708. Epub 2017 Jun 27.

32. Hollis F, Pope BS, Gorman-Sandler E, Wood SK. Neuroinflammation and Mitochondrial Dysfunction Link Social Stress to Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;54:59-93. doi: 10.1007/7854_2021_300
33. Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 May 3;22(9):4850. doi: 10.3390/ijms22094850
34. Rosnick CB, Rawson KS, Butters MA, Lenze EJ. Association of cortisol with neuropsychological assessment in older adults with generalized anxiety disorder. *Aging Ment Health*. 2013;17(4):432-40. doi: 10.1080/13607863.2012.761673. Epub 2013 Jan 22.
35. Hayley S, Hakim AM, Albert PR. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):746-60. doi: 10.1093/brain/awaa405
36. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan 10;626(1):64-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.022. Epub 2009 Oct 18.
37. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):161-7. doi: 10.1001/archpsyc.63.2.161
38. McIntyre RS, Lee Y. Cognition in major depressive disorder: a 'Systemically Important Functional Index' (SIFI). *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Jan;29(1):48-55. doi: 10.1097/YCO.0000000000000221
39. Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;219(1):25-50. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.013. Epub 2014 May 14.
40. Knight EL, Engeland CG, Yocum AK, et al. Heightened inflammation in bipolar disorder occurs independent of symptom severity and is explained by body mass index. *Brain Behav Immun Health*. 2023 Mar 9;29:100613. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100613
41. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Mar;39(1):125-37. doi: 10.1016/j.psc.2015.09.006. Epub 2015 Dec 10.
42. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417. Epub 2016 Aug 2. Erratum in: *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):356. doi: 10.1177/0706743717708346
43. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
44. Radulescu I, Dragoi AM, Trifu SC, Cristea MB. Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Oct;22(4):1131. doi: 10.3892/etm.2021.10565. Epub 2021 Aug 5.
45. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017 May;4(5):409-18. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9. Epub 2017 Jan 31.
46. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/301_3 (дата обращения 21.03.2025). [Clinical guidelines. Depressive episode, Recurrent depressive disorder. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/301_3 (accessed 21.03.2025) (In Russ.)].
47. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Res*. 2009 Jun;43(9):855-63. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2008.10.015. Epub 2009 Jan 6.
48. Culang ME, Sneed JR, Keilp JG, et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Oct;17(10):881-8. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181b4bf4a
49. Naji Esfahani H, Rafiee L, Haghighi Javanmard S. Evaluation of the Effect of Antidepressant Drug, Fluvoxamine, on Cyclooxygenase-2 Protein Expression in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. *Adv Biomed Res*. 2019 Jan 31;8:5. doi: 10.4103/abr.abr_141_18
50. Namiot ED, Smirnovova D, Sokolov AV, et al. Depression clinical trials worldwide: a systematic analysis of the ICTRP and comparison with ClinicalTrials.gov. *Transl Psychiatry*. 2024 Jul 31;14(1):315. doi: 10.1038/s41398-024-03031-6
51. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, et al. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav Immun*. 2012 Mar;26(3):469-79. doi: 10.1016/j.bbi.2011.12.011. Epub 2012 Jan 11.
52. Сигма-рецепторы: новые возможности лечения депрессий. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):100-3. [Sigma receptors: new possibilities for the treatment of depression. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):100-3 (In Russ.)].
53. Бобров АЕ, Краснослободцева ЛА, Мутных ЕМ. Прокогнитивные эффекты флувоксамина (предварительные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):43-9. [Bobrov AE, Krasnoslobodtseva LA, Mutnykh EM. Procognitive effects of fluvoxamine: Preliminary data. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni SS Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):43-9. doi: 10.17116/JNEURO20181186143 (In Russ.)].
54. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;60(5):598-604. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01564.x
55. Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. *PLoS One*. 2008 Jul 2;3(7):e2558. doi: 10.1371/journal.pone.0002558
56. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
57. Bobrov A, Krasnoslobodtseva L, Mutnykh E. Effects of Fluvoxamine on Cognitive Function in Outpatients with Depression in Remission: Results of an Open-Label Pilot Study. *J Psychiatry*. 2017;20:417. doi: 10.4172/2378-5756.1000417
58. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106
59. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016 Sep;19(9):977-84.
60. Hasebe S, Ago Y, Watabe Y, et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. *Br J Pharmacol*. 2017 Feb;174(4):314-27. doi: 10.1111/bph.13692. Epub 2017 Jan 26.
61. Li X, Yan D, Liao M, et al. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. *Front Psychiatry*. 2023 May 25;14:1163754. doi: 10.3389/fpsy.2023.1163754
62. Villalain J. Location and interaction of idebenone and mitoquinone in a membrane similar to the inner mitochondrial membrane. Comparison with ubiquinone 10. *Free Radic Biol Med*. 2024 Sep;222:211-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.06.017. Epub 2024 Jun 20.

63. Бокша ИС, Прохорова ТА, Савушкина ОК и др. Аномалии энергетического метаболизма при шизофрении и возможные патогенетически-ориентированные терапевтические подходы. *Нейрохимия*. 2023;40(4):406-22.
doi: 10.31857/S1027813323040088 [Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, et al. Anomalies of Energy Metabolism in Schizophrenia and Possible Pathogenetic-Targeted Therapeutic Approaches. *Neyrokhimiya*. 2023;40(4):406-22.
doi: 10.31857/S1027813323040088 (In Russ.)].
64. Общая характеристика лекарственного препарата Нобен®, капсулы 30 мг, номер РУ ЛП-№(005244)-(РГ-РУ) от 19.04.2024. [General characteristics of the Noben®, capsules 30 mg, registration certificate number LP-No.(005244)-(RG-RU) dated 19.04.2024 (In Russ.)].
65. Bergamasco B, Villardita C, Coppi R. Idebenone in the treatment of multi-infarct dementia: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):271-8.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90062-9
66. Marigliano V, Abate G, Barbagallo-Sangiorgi G, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):239-48.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90059-d
67. Lingetti M, Porfido FA, Ciarimboli M, et al. Evaluation of the clinical efficacy of idebenone in patients affected by chronic cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):225-37.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90058-c
68. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):261-9.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90061-8
69. Музыченко АП, Краснослободцева ЛА, Лубсанова СВ. Клиническое действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве. *Нервные болезни*. 2008;(1):15-7.
[Muzychenko AP, Krasnoslobodtseva LA, Lubsanova SV. Clinical action of Noben in organic emotionally labile (asthenic) disorder. *Nervous Diseases*. 2008;(1):15-7 (In Russ.)].
70. Gutzmann H, Kühl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Jan;35(1):12-8. doi: 10.1055/s-2002-19833
71. Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:301-10. doi: 10.1007/978-3-7091-7508-8_30
72. Senin U, Parnetti L, Barbagallo-Sangiorgi G, et al. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicentre study. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):249-60. doi: 10.1016/0167-4943(92)90060-h
73. Общая характеристика лекарственного препарата Фенибут, таблетки 250 мг, номер РУ ЛП-№(003328)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Phenibut, tablets 250 mg, registration certificate number LP-No. (003328)-(RG-RU) (In Russ.)].
74. Общая характеристика лекарственного препарата Проспекта, таблетки для рассасывания, 10 000 ЕМД, номер РУ ЛП-№(001963)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Prospecta, lozenges, 10,000 EMD, registration certificate number LP-No. (001963)-(RG-RU) (In Russ.)].
75. Общая характеристика лекарственного препарата Цитофлавин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, номер РУ ЛП-№(000923)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Cytoflavin, enteric-coated tablets, registration certificate number LP-No. (000923)-(RG-RU) (In Russ.)].
76. Инструкция по медицинскому применению препарата Энерион, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, номер РУ П N011812/01. [Instructions for medical use of the drug Enerion, film-coated tablets, 200 mg, registration certificate number P N011812/01 (In Russ.)].
77. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноопепт, таблетки 10 мг, номер РУ ЛС-001577. [Instructions for medical use of the drug Noopept, tablets 10 mg, registration certificate number LS-001577 (In Russ.)].
78. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, номер РУ ЛП-№(000066)-(РГ-РУ). [General characteristics of the drug Mexidol FORTE 250, film-coated tablets, 250 mg, registration certificate number LP-No. (000066)-(RG-RU) (In Russ.)].
79. Инструкция по медицинскому применению препарата Фенотропил, таблетки 50 мг, 100 мг, номер РУ Р N002784/01-080409. [Instructions for medical use of the drug Phenotropil, tablets 50 mg, 100 mg, registration certificate number P N002784/01-080409 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.02.2025 / 01.04.2025 / 02.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Реверчук И.В. <https://orcid.org/0000-0002-3498-9094>