



Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ НЕЙРОПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

В НОМЕРЕ:

ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ КАК ФАКТОР ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА В ПСИХИАТРИИ: МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ

ДИАГНОСТИКА ФЕНОМЕНА «СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

СУБЪЕКТИВНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ИЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

ОСТРОЕ ИЗОЛИРОВАННОЕ ВЕСТИБУЛЯРНОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ПОТЕРЕЙ СЛУХА: ИНСУЛЬТ ИЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ВЕСТИБУЛОПАТИЯ

6

2025, ТОМ 17, № 6



ИМА ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

<http://nnp.ima-press.net>

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 (Москва)

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 (Москва)

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 (Moscow)

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 (Moscow)

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, № **6**

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(6):1–142.

Подписано в печать 17.12.2025.

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

<i>Катунина Е.А., Мартынов М.Ю., Долгушин М.Б., Богомазова В.А., Глотова Н.А., Гумин И.С.</i> Гиперкинетические синдромы в дебюте острых нарушений мозгового кровообращения	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

<i>Бутаева Х.В., Воскресенская О.Н., Абусуева Б.А., Захарова Н.Б.</i> Биологические маркеры воспаления и функциональные исходы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в течение 4 месяцев до развития ишемического инсульта	13
<i>Быков К.В., Медведев В.Э.</i> Эмоциональное выгорание как фактор профессионального риска в психиатрии: модели клинической манифестации	18
<i>Минтулаев И.С., Дёмин Д.А., Кулеш А.А., Энгиноев С.Т., Рашидова Т.К., Дёмина Е.В., Шапошникова Е.И.</i> Предикторы ишемического инсульта у пациентов с аортальным стенозом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования	26
<i>Силкин В.В., Ершов В.И., Соболева Н.Н., Небогина М.В.</i> Эффективность применения белкового модуля «Фрезубин Протеин» в комплексной программе реабилитационных мероприятий второго уровня у пациентов с ишемическим инсультом: проспективное одноцентровое клиническое исследование	31
<i>Гайдаш М.И., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю., Аакеф Х.Н.А.</i> Радиочастотная денервация фасеточных суставов в комбинации с кинезиотерапией и без нее у пациентов с хронической неспецифической болью в шее	37
<i>Кинкулькина М.А., Волець Б.А., Смолярчук Е.А., Морозов Е.Н., Иващенко А.В., Иващенко А.А., Иванец Н.Н., Зилов В.Г., Авдеева Т.А., Тихонова Ю.Г., Изюмина Т.А., Беляева П.А., Дедкова В.А., Измайлова О.В., Головкина Д.А., Гончарова Е.М., Горчаков Д.С., Иващенко А.А., Морозов А.Е., Тарасов В.В.</i> Долгосрочная терапия генерализованного тревожного расстройства препаратом Авиандр: результаты 36-недельного пострегистрационного наблюдательного исследования	44
<i>Павлова А.К., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Потапов И.А., Романенко А.С., Сухоруков В.С., Иллариошкин С.Н.</i> Семаглутид замедляет прогрессирование когнитивных нарушений и патологических изменений в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера	54
<i>Amukti D.P., Kusumawardani N., Estiningsih D., Herlina T., Nurinda E., Indah Pratami R.</i> A bioinformatics driven map of pharmacogenomic variation and genetic variants in Alzheimer's disease therapy	61
<i>Белова Ю.А., Пешкин А.Н., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю.</i> Опыт использования сипонимода для лечения пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Московской области	69
<i>Куренков А.Л., Красавина Д.А., Морошек Е.А., Белогорова Т.А., Черников В.В., Артеменко А.Р., Князев А.В., Гераськина М.М., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Виноградова Е.В., Бальберт А.А., Михнович В.И.</i> Одновременное лечение спастичности и сиалорей при детском церебральном параличе: российское многоцентровое ретроспективное исследование	75
<i>Климентова Д.А., Табеева Г.Р.</i> Анализ связи течения мигрени и климактерического синдрома в пери- и постменопаузе	84

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

<i>Черкасова А.Н., Яцко К.А., Ковязина М.С., Варако Н.А., Рябинкина Ю.В., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Брутян А.Г., Федин П.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.</i> Диагностика феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: клинические случаи	91
<i>Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А.</i> Субъективные когнитивные нарушения как проявление болезни Альцгеймера или эмоциональных расстройств	99

О Б З О Р Ы

<i>Литвинова С.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д.</i> Холина альфосцерат: поддержка когнитивных функций у пожилых пациентов с сосудистыми нарушениями	106
<i>Пачуашвили А.В., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Васильев О.С.</i> Миофасциальный болевой синдром как причина торакалгии: диагностика и лечение	114
<i>Пизова Н.В., Пизов А.В.</i> Когнитивные нарушения после острых нарушений мозгового кровообращения	120
<i>Косивцова О.В., Лебедева Н.В., Старчина Ю.А.</i> Острое изолированное вестибулярное головокружение, сопровождающееся потерей слуха: инсульт или периферическая вестибулопатия	127

С О В Е Т Э К С П Е Р Т О В

<i>Парфенов В.А., Алексеева Л.И., Вахнина Н.В., Девликамова Ф.И., Мороз Е.В., Титова Н.В., Танащян М.М.</i> Скелетно-мышечная боль в спине, вопросы оптимизации диагностики и терапии	135
--	-----

LECTURE

<i>Katunina E.A., Martynov M.Yu., Dolgushin M.B., Bogomazova V.A., Glotova N.A., Gumin I.S.</i> Hyperkinetic movement disorders in the onset of stroke	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Butaeva Kh.V., Voskresenskaya O.N., Abusueva B.A., Zakharova N.B.</i> Biological markers of inflammation and functional outcomes in patients who had coronavirus infection within 4 months prior to the development of ischemic stroke	13
<i>Bykov K.V., Medvedev V.E.</i> Emotional burnout as an occupational risk factor in psychiatry: models of clinical manifestation	18
<i>Mintulaev I.S., Demin D.A., Kulesh A.A., Enginoyev S.T., Rashidova T.K., Demina E.V., Shaposhnikova E.I.</i> Predictors of ischemic stroke in patients with aortic stenosis: results of a single-center retrospective study	26
<i>Silkin V.V., Ershov V.I., Soboleva N.N., Nebogina M.V.</i> The effectiveness of using the "Fresubin Protein" protein module in a comprehensive programme of second-level rehabilitation measures in patients with ischemic stroke: a prospective single-center clinical study	31
<i>Gaydash M.I., Parfenov V.A., Evzikov G.Yu., Akif H.N.A.</i> Radiofrequency denervation of facet joints in combination with kinesiotherapy and without it in patients with chronic non-specific neck pain	37
<i>Kinkulkina M.A., Volel B.A., Smolyarchuk E.A., Morozov E.N., Ivaschenko A.V., Ivaschenko A.A., Ivanets N.N., Zilov V.G., Avdeeva T.I., Tikhonova Yu.G., Izyumina T.A., Belyaeva P.A., Dedkova V.A., Izmailova O.V., Golovkina D.A., Goncharova E.M., Gorchakov D.S., Ivaschenko A.A., Morozov A.E., Tarasov V.V.</i> Long-term treatment of generalised anxiety disorder with AvianDr: results of a 36-week post-registration observational study	44
<i>Pavlova A.K., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., Potapov I.A., Romanenko A.S., Sukhorukov V.S., Illarioshkin S.N.</i> Semaglutide slows the progression of cognitive impairment and pathological changes in the hippocampus in a model of Alzheimer's disease	54
<i>Amukti D.P., Kusumawardani N., Estiningsih D., Herlina T., Nurinda E., Indah Pratami R.</i> A bioinformatics driven map of pharmacogenomic variation and genetic variants in Alzheimer's disease therapy	61
<i>Belova Yu.A., Peshkin A.N., Yakushina T.I., Lizhdvoy V.Yu.</i> Experience with siponimod for treating patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Moscow Region	69
<i>Kurenkov A.L., Krasavina D.A., Moroshek E.A., Belogorova T.A., Chernikov V.V., Artemenko A.R., Knyazev A.V., Geraskina M.M., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M., Vinogradova E.V., Balbert A.A., Mikhnovich V.I.</i> Combined management of spasticity and sialorrhea in children with cerebral palsy: a Russian multicenter retrospective study	75
<i>Klimentova D.A., Tabeeva G.R.</i> Analysis of the relationship between migraine and climacteric syndrome in peri- and postmenopause	84

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Cherkasova A.N., Yatsko K.A., Kovyazina M.S., Varako N.A., Ryabinkina Yu.V., Kremneva E.I., Krotchenkova M.V., Brutyan A.G., Fedin P.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.</i> Diagnosis of the phenomenon of 'covert cognition' in patients with prolonged disorders of consciousness: clinical cases	91
<i>Grishina D.A., Lokshina A.B., Metelkina E.A.</i> Subjective cognitive impairment as a manifestation of Alzheimer's disease or emotional disorders	99

REVIEWS

<i>Litvinova S.V., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D.</i> Choline alfoscerate: support of cognitive function in elderly patients with vascular disorders	106
<i>Pachuashvili A.V., Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Vasilyev O.S.</i> Myofascial pain syndrome as a cause of thoracic pain: diagnosis and treatment	114
<i>Pizova N.V., Pizov A.V.</i> Cognitive impairment following stroke	120
<i>Kosivtsova O.V., Lebedeva N.V., Starchina Yu.A.</i> Acute isolated vestibular vertigo accompanied by hearing loss: stroke or peripheral vestibulopathy	127

EXPERT COUNCIL

<i>Parfenov V.A., Alekseeva L.I., Vakhnina N.V., Devlikamova F.I., Moroz E.V., Titova N.V., Tanashyan M.M.</i> Musculoskeletal back pain, issues of optimizing diagnosis and treatment	135
---	-----

Гиперкинетические синдромы в дебюте острых нарушений мозгового кровообращения



Катунина Е.А.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,2,3}, Долгушин М.Б.², Богомазова В.А.^{1,2}, Глотова Н.А.², Гумин И.С.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8

Гиперкинезы как единственный или ведущий синдром в дебюте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) наблюдаются менее чем в 1% случаев ОНМК и могут приводить к диагностическим сложностям, нарушая маршрутизацию и откладывая проведение реперфузионной терапии.

Приведены четыре наблюдения: два — с острым развитием гемихореи/гемибаллизма и по одному — с повторными преходящими эпизодами миоклонии и со спастической кривошеей. По данным нейровизуализации, у пациентов с гемихореей/гемибаллизмом очаги локализовались в передних отделах лучистого венца в проекции нисходящих путей от коры к полосатому телу и в скорлупе. У пациента со спастической кривошеей очаг был в зрительном бугре. У пациента с повторяющимся миоклоническим гиперкинезом изменений перфузии (CBV и T_{max}) во время гиперкинеза не установлено, но при компьютерной томографии выявлены постинсультные кисты в правой соматосенсорной области и в правом полушарии мозжечка.

Возникновение гиперкинезов может быть обусловлено не только структурными изменениями, но и функциональным нарушением нейронных сетей, участвующих в интеграции двигательного акта.

Ключевые слова: инсульт; экстрапирамидная система; гиперкинезы; хорей; баллизм; миоклония; спастическая кривошея; нейронные сети.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для цитирования: Катунина Е.А., Мартынов М.Ю., Долгушин М.Б., Богомазова В.А., Глотова Н.А., Гумин И.С. Гиперкинетические синдромы в дебюте острых нарушений мозгового кровообращения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-4-12>

Hyperkinetic movement disorders in the onset of stroke

Katunina E.A.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,2,3}, Dolgushin M.B.², Bogomazova V.A.^{1,2}, Glotova N.A.², Gumin I.S.²

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

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

³N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Healthcare Department of Moscow, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 6, Moscow 117513, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; ³8, Leninsky Prosp., Moscow 119049, Russia

Hyperkinetic movements (HM) as the sole or leading syndrome in the onset of stroke is observed in less than 1% of stroke cases and can lead to diagnostic difficulties, disrupting routing and delaying the administration of reperfusion therapy.

Four observations are presented: two with acute development of hemichorea/hemiballismus and one each with recurrent transient episodes of myoclonus and spastic torticollis. According to neuroimaging data, in patients with hemichorea/hemiballismus, the foci were located in the anterior parts of the corona radiata in the projection of the descending pathways from the cortex to the striatum and in the putamen. In a patient with spastic torticollis, the focus was in the thalamus. In a patient with recurrent myoclonic hyperkineses, no changes in perfusion (CBV and T_{max}) were found during hyperkineses, but computed tomography revealed post-stroke cysts in the right somatosensory area and in the right hemisphere of the cerebellum.

The occurrence of HM may be caused not only by structural changes, but also by functional disorders of the neural networks involved in the integration of motor activity.

Keywords: stroke; extrapyramidal system; hyperkineses; chorea; ballism; myoclonus; spastic torticollis; neural networks.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For citation: Katunina NA, Martynov MYu, Dolgushin MB, Bogomazova VA, Glotova NA, Gumin IS. Hyperkinetic movement disorders in the onset of stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-4-12>

Большинство острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуются классическим началом с развитием парезов, чувствительных, координаторных, речевых и иных очаговых симптомов в различных сочетаниях. Реже острые цереброваскулярные события могут начинаться атипично с нехарактерных симптомов.

Атипичные клинические проявления в дебюте ОНМК могут включать спутанность сознания, судороги, гиперкинезы, симптомы поражения периферической нервной системы, болевой синдром, в том числе тригеминальную и иную лицевую боль, а также другие изолированные неврологические и психические симптомы (рис. 1) [1–3].

ОНМК с атипичным началом не только представляют диагностические сложности, но и нарушают маршрутизацию больных, откладывая начало лечебных мероприятий, в первую очередь реперфузионной терапии. А. Venkat и соавт. [2] при ретроспективном анализе установили, что больные, которым в приемном отделении не был установлен диагноз ОНМК, позже осматривались неврологом (91 мин vs 61 мин), им позже выполнялась компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ; 250 мин vs 108 мин) и не проводилась реперфузионная терапия.

Среди экстрапирамидных симптомов, которыми может дебютировать ОНМК, описаны гемибаллизм, гемихорея, миоклонии, атетоз и др. Частота этих нарушений как единственных или ведущих симптомов в дебюте ОНМК составляет 0,3–1,0%. Наиболее часто наблюдаются гемихорея/гемибаллизм (см. таблицу) [4, 5].

Исторически изучение гиперкинезов проводилось на основании клинко-анатомических или экспериментальных исследований, что способствовало формированию представлений о четкой связи определенного гиперкинеза с конкретной анатомической локализацией в головном мозге (ГМ) [8]. Внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации существенно расширило представления о связи между вариантом гиперкинеза и локализацией очага в ГМ. Так, А. Vidakovic и соавт. [7] у 25 пациентов с гемибаллизмом в дебюте ОНМК только в 6 случаях (27%) установили «классическую» локализацию с вовлечением субталамического ядра. В остальных наблюдениях очаги были в других подкорковых структурах (27%) или в коре (14%), а у 7 (32%) пациентов очаг не был выявлен. Аналогичные результаты приводятся и в отношении других гиперкинезов [9]. Появляется все больше данных о том, что гиперкинетические расстройства связаны не только с очагом, но и с вызываемой им дисфункцией функ-

циональных связей, участвующих в интеграции двигательного акта [9, 10].

Приводим клинические наблюдения, в которых экстрапирамидные гиперкинезы были ведущими симптомами в дебюте ОНМК, и обсуждаем связь гиперкинеза с локализацией очага инсульта, прогнозом и направлениями терапии.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 87 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в городскую клиническую больницу (ГКБ) №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы с жалобами на остро возникшие непроизвольные движения в правых конечностях.

Заболевание началось накануне внезапно с насильственных движений в правых конечностях. На следующий день в связи с их сохранением пациентка была госпитализирована с диагнозом: инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (код МКБ-10 – I64).

Из анамнеза известно, что 3 года назад был эпизод слабости в правых конечностях, который через несколько часов самостоятельно прошел. За медицинской помощью не обращалась. Страдает артериальной гипертензией с подъемами артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., среднее АД – 130/80 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты регулярно не принимает. Других сердечно-сосудистых



Рис. 1. Атипичные клинические проявления дебюта ОНМК [1–3].

ТИА – транзиторная ишемическая атака

Fig. 1. Atypical clinical manifestations of stroke onset [1–3]

Варианты, частота и локализация гиперкинезов в дебюте ОНМК [4–7]

Variations, frequency and localisation of hyperkinesia at the onset of stroke [4–7]

Гиперкинез	Частота, %	Локализация очага по данным КТ/МРТ
Гемихорея/гемибаллизм	16,1–38,0	Чечевицеобразное ядро, субталамическое ядро, таламус, скорлупа, бледный шар, лучистый венец, лобная, височная, теменная доли
Дистония	7,9–23,2	Чечевицеобразное ядро, бледный шар, скорлупа, таламус, ножки мозга
Миоклонии	4,7–10,4	Таламус, средний мозг, варолиев мост, кора
Эпизодическое дрожание руки/ноги	3,1–14,0	Зоны гипоперфузии, реже области инфаркта в подкорковых ядрах, в коре в сочетании с множественными стенозами магистральных артерий головы
Тремор	0,9–3,7	Черная субстанция, мозжечок (зубчатое ядро), красное ядро, нижние оливы, денто-рубро-таламический путь, пути от черной субстанции к полосатому телу, кора лобной доли
Акатизия	Отдельные наблюдения	Таламус, таламо-корковые пути, лучистый венец
Астериксис	То же	Таламус, красное ядро, верхний ствол, мозжечок, кора лобных и теменных долей
Спастическая кривошея	« «	Подкорковые ядра, таламус, таламо-корковые пути, ствол, мозжечок, кора больших полушарий
Стереотипии	« «	Средний мозг, таламус, полосатое тело, чечевицеобразное ядро,
Тики	« «	Бледный шар, полосатое тело, кора лобных и теменных долей
Сложные (неклассифицируемые) гиперкинезы	« «	Кора и подкорковые отделы больших полушарий, мозжечок и ствол

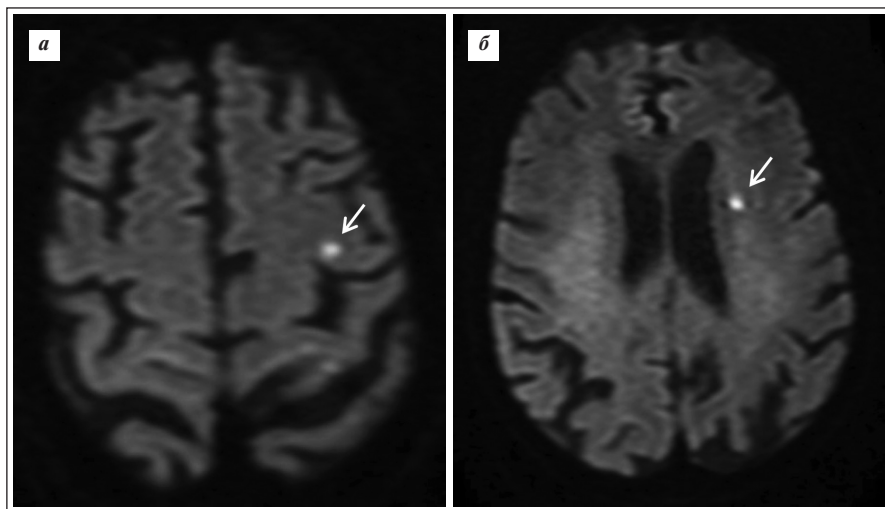


Рис. 2. Диффузионно-взвешенное изображение. Очаги ишемии в острой стадии в передней центральной извилине (а) и в передних отделах лучистого венца (б)
Fig. 2. Diffusion-weighted image. Acute ischaemic focus in the anterior central gyrus (a) and in the anterior parts of the corona radiata (b)

заболеваний нет. В анамнезе рак правой молочной железы с мастэктомией в 2013 г.

При осмотре: состояние средней тяжести, в сознании, ориентирована, контактна. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту, АД – 170/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту, ритм правильный. Черепные нервы без патологии. Парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы $D \approx S$, патологических рефлексов нет. В правых конечностях выявляется гиперкинез с элементами бросковых движений – гемихорея/гемибаллизм. Координационные пробы левыми конечностями выполняет уверенно, правыми не выполняет из-за гиперкинеза. Нарушений чувствительности нет. Сумма баллов по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) – 4.

КТ ГМ: данных, свидетельствующих о наличии ОНМК, нет.

МРТ ГМ (4-й день заболевания): в левом полушарии выявлены ишемические очаги в передней центральной извилине и в передних отделах лучистого венца в проекции нисходящих путей от коры к полосатому телу (рис. 2).

Дуплексное сканирование (ДС) магистральных артерий головы (МАГ): в области бифуркации обеих общих сонных артерий (ОСА) отмечаются гиперэхогенные атеросклеротические бляшки (АБ) с неровной поверхностью, стенозирующие просвет сосуда справа до 55%, слева до 50%. В устье правой внутренней сонной артерии (ВСА) визуализируется гиперэхогенная АБ с неровной поверхностью, стенозирующая просвет сосуда до 65%. Имеется S-образная извитость обеих ВСА.

Для коррекции гиперкинеза назначен клоназепам (0,5 мг 2 раза в день). При выписке (9-й день заболевания) сумма баллов по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) – 2; амплитуда и частота гиперкинеза несколько уменьшились.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Н., 63 лет, госпитализирован в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на внезапно возникшие непроизвольные движения в левых конечностях.

Заболел накануне вечером, когда внезапно появились указанные жалобы.

На следующий день обратился в поликлинику, откуда нарядом СМП госпитализирован с диагнозом: инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (код МКБ-10 — I64).

В анамнезе — подъемы АД до 180/110 мм рт. ст., среднее АД — 130–140/80–85 мм рт. ст. Регулярно принимает антигипертензивные препараты.

При осмотре: состояние средней тяжести, в сознании, контактен, ориентирован. ЧДД — 18 в минуту, АД — 135/80 мм рт. ст., ЧСС — 72 в минуту, ритм правильный. Черепные нервы без патологии. Объем движений в конечностях полный, парезов нет. Сухожильные и периостальные рефлексы $D > S$, симптом Бабинского слева. В левых конечностях, преимущественно в руке, отмечается гиперкинез по типу гемихореи/гемибаллизма, усиливающийся при функциональных нагрузках и волнении. Координаторные пробы хуже выполняет левой рукой. Нарушений чувствительности нет. Сумма баллов по NIHSS — 3.

КТ ГМ: данных, свидетельствующих о наличии ОНМК, нет.

МРТ ГМ (3-й день заболевания): в правом полушарии в области бледного шара и скорлупы выявлен очаг ишемии (рис. 3).

ДС МАГ: в правой и левой ОСА имеются гиперэхогенные, эхооднородные АВ с ровной поверхностью, стенозирующие просвет сосуда на 25–30%. В правой ВСА выявляется гиперэхогенная, эхооднородная АВ с ровной поверхностью, стенозирующая просвет сосуда до 30%. В левой ВСА АВ нет.

К лечению добавлен тиаприд по 50 мг 2 раза в день. При выписке (15-й день заболевания) сумма баллов по mRS — 1; гиперкинез в левой руке уменьшился.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., 64 лет, обратился в Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА с жалобами на непроизвольные подергивания в левой руке, которые возникли накануне ночью на фоне АД 210/120 мм рт. ст.



Рис. 3. T2-взвешенное изображение.

Очаг ишемии в подострой стадии в области бледного шара и скорлупы справа (большая стрелка)

Fig. 3. T2-weighted image.

Subacute ischaemic focus in the pallidum and putamen on the right (large arrow).

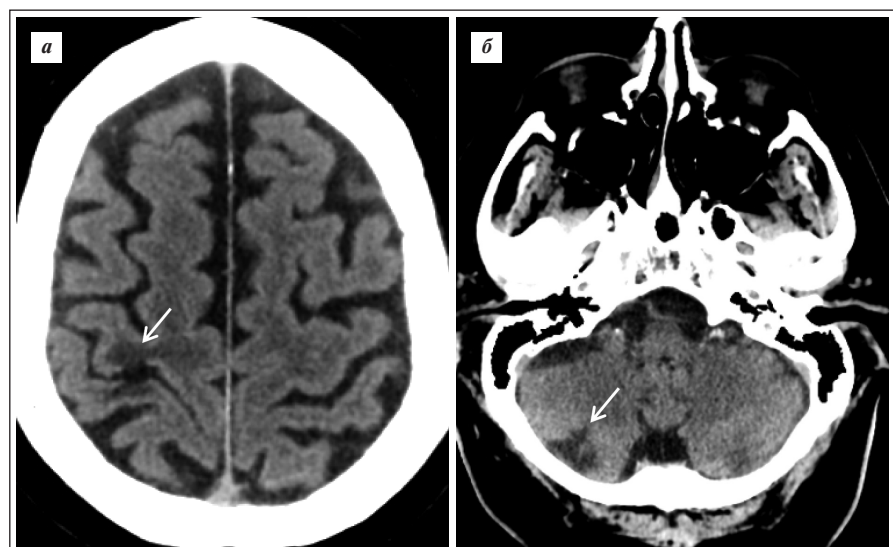


Рис. 4. КТ. Зона низкой плотности в правой соматосенсорной области (а) и в правом полушарии мозжечка (б)

Fig. 4. CT. Low density area in the right somatosensory region (a) and in the right hemisphere of the cerebellum (b)

Пациент направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии, через 12 ч гиперкинез регрессировал. При выписке (4-й день заболевания) сумма баллов по mRS – 0; миоклонический гиперкинез отсутствует.

Клиническое наблюдение 4

Пациент Б., 58 лет, обратился в поликлинику при ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на непроизвольные движения в шее, сопровождающиеся поворотом головы влево и назад. Симптомы возникли за 2 нед до обращения, остро на фоне пароксизмального нарушения ритма и подъема АД до 160/100 мм рт. ст. Для уточнения диагноза госпитализирован.

В анамнезе – подъемы АД до 170/90 мм рт. ст., среднее АД 120–130/80 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты

принимает не регулярно. Периодически, чаще на фоне подъема АД, возникают нарушения ритма с последующим самостоятельным восстановлением. Других заболеваний нет.

При осмотре: состояние удовлетворительное, в сознании, контактен, ориентирован. ЧДД – 16 в минуту, АД – 130/85 мм рт. ст., ЧСС – 74 в минуту, ритм неправильный. Черепные нервы без патологии. Парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы S=D, патологических рефлексов нет. В мышцах шеи периодически возникает тонико-клонический гиперкинез с поворотом головы влево и назад. Гиперкинез усиливается при волнении и уменьшается при удерживании головы рукой или при опоре головой о стену. Координаторные пробы выполняет четко, в позе Ромберга устойчив. Нарушений чувствительности нет.

МРТ ГМ: в зрительном бугре левого полушария – очаг ишемии в подострой стадии размером 5×11 мм (рис. 6).

ДС МАГ: гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено. Внутренние яремные вены не расширены, проходимы.

Эхокардиография: уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Камеры сердца не расширены. Диастолическая функция не нарушена. Фракция выброса 59%. Имеется область гипокинезии в переднеперегородочной области левого желудочка.

В неврологическом отделении назначен клоназепам по 0,5 мг 2 раза в день, тиаприд по 50 мг 2 раза в день. При наблюдении в динамике, несмотря на повышение дозы клоназепа до 4 мг/сут и тиаприда до 150 мг/сут, интенсивность гиперкинеза не уменьшилась.

Обсуждение

Рассмотренные клинические наблюдения показывают, что экстрапиримидные гиперкинезы могут быть единственным симптомом в дебюте ОНМК и что локализация очага может не совпадать с классической.

Первые два случая соответствуют дебюту ИИ с гемихореей/гемибаллизмом. В обоих случаях гиперкинез был единственным очаговым проявлением ОНМК. Особенностью в первом наблюдении было развитие ТИА в том же сосудистом бассейне за 3 года до настоящего заболевания. В целом гемихорея/гемибаллизм относятся к наиболее частым экстрапиримидным расстройствам, которыми может дебютировать ОНМК [4, 5].

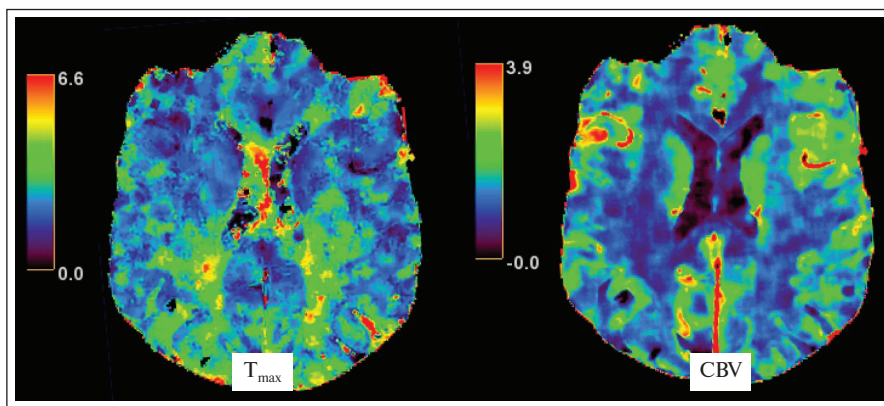


Рис. 5. Карты (T_{max} , CBV) КТ-перфузии на уровне бассейна средней мозговой артерии. Асимметрии между полушариями не выявлено¹

Fig. 5. CT perfusion maps (T_{max} , CBV) at the level of the middle cerebral artery basin. No asymmetry between the hemispheres was detected

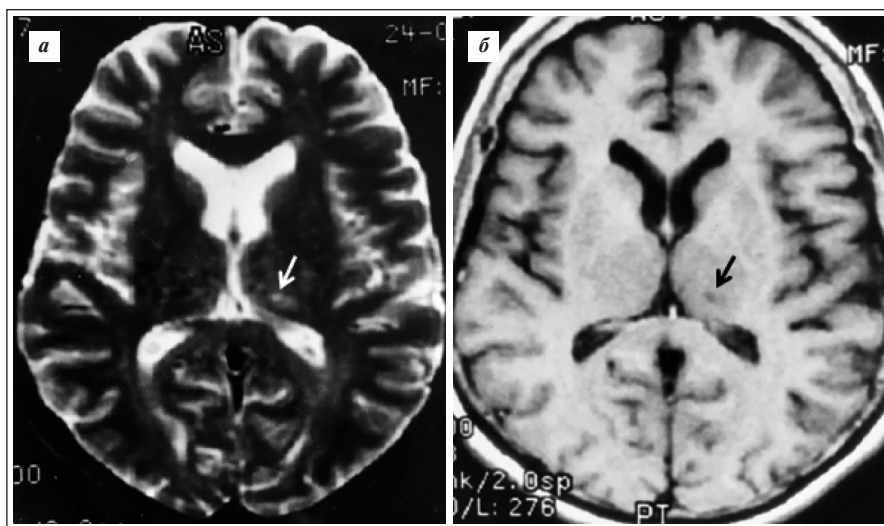


Рис. 6. Очаг ишемии в подострой стадии в области зрительного бугра левого полушария.

Fig. 6. Subacute ischaemic focus in the optic thalamus of the left hemisphere.
a – T2-weighted image; b – T1-weighted image

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Интересным является наблюдение с миоклоническим гиперкинезом. У данного пациента преходящие миоклонии той же локализации возникали в 2021 и 2023 гг. В 2023 г. была выявлена киста в правой соматосенсорной области, а в 2024 г. — в правом полушарии мозжечка. Эти изменения, вероятно, были следствием эпизодов миоклонии от 2021 и 2023 гг. На электроэнцефалограмме в 2021 и 2023 гг. эпилептической активности во время гиперкинеза не отмечалось. Настоящий гиперкинез, как и предыдущие, полностью регрессировал в течение суток.

В четвертом наблюдении единственным проявлением ИИ была спастическая кривошея, которая сохранилась до конца жизни и отличалась устойчивостью к лекарственной терапии. Спастическая кривошея является одним из наиболее редких вариантов гиперкинезов, отмечаемых в дебюте ОНМК [11].

Подтип ИИ в первых двух наблюдениях был расценен как атеротромботический и, скорее всего, был связан с фрагментацией атеросклеротических бляшек из ВСА. Причиной развития миоклонии могла быть как эмболия фрагментами атеросклеротических бляшек, так и преходящая гипоперфузия вследствие феномена обкрадывания у больного со стенозами во всех сосудистых бассейнах ГМ. Развитие спастической кривошеи, скорее всего, произошло вследствие кардиоэмболии. Среди других причин гиперкинезов описаны геморрагические инсульты и субарахноидальные кровоизлияния, сосудистые мальформации, диссекции, болезнь моя-моя и др. [12–14]. Также причиной гиперкинезов может быть гипоперфузия без развития инфаркта ГМ. Так, гипоперфузия вследствие стеноза СМА при отсутствии очаговых изменений на МРТ была причиной преходящей гемихореи. Через 2 дня после самостоятельного прекращения гемихореи в этих же конечностях развился гемипарез, стеноз СМА трансформировался в окклюзию, а на МРТ был выявлен очаг ишемии в скорлупе [15]. В другом наблюдении у больной с множественными стенозами МАГ постприанальная артериальная гипотензия, усугублявшая гипоперфузию, была расценена как причина преходящих эпизодов хореи [16]. Как следствие гипоперфузии описаны и остро возникающие, преходящие эпизоды дрожания конечностей, чаще руки, — limb shaking attacks [17, 18]. Роль гипоперфузии подтверждается прекращением гиперкинезов после реваскуляризации и восстановления кровотока [6].

Отдельно важно обратить внимание на связь между вариантом гиперкинеза и его анатомической локализацией. В рассмотренных наблюдениях локализация очагов отличалась от классической. Классически хорея ассоциируется с поражением чечевицеобразного ядра или зрительного бугра, а баллизм — с преимущественным вовлечением субталамического ядра. У первой пациентки очаги локализовались в передней центральной извилине и в передних отделах лучистого венца в проекции нисходящих путей от коры к полосатому телу. Наиболее вероятной причиной развития гиперкинеза был очаг в проекции нисходящих путей, который мог привести к дисбалансу возбуждающих и тормозящих медиаторов на уровне базальных ганглиев вследствие нарушения регуляции с уровня коры. При этом необходимо отметить, что очаг в коре локализовался преимущественно в области проекции туловища и не приводил

к парезу руки и ноги. У второго больного очаг захватывал бледный шар и скорлупу и сопровождался развитием хореи в руке. В обоих случаях важным условием для возникновения гиперкинеза было отсутствие поражения корково-спинальных путей, т. е. отсутствие пареза. Развитие гемибаллизма вне связи с субталамическим ядром впервые было показано в 1989 г. у пациента с ИИ в теменной доле и снижением перфузии в полосатом теле [19]. Последующие клинко-нейровизуализационные сопоставления подтвердили возможность возникновения хореи и гемибаллизма при локализации очагов в других отделах ГМ или только при гипоперфузии без формирования очагов некроза [20, 21].

Миоклония обычно ассоциируется с очагами в зрительном бугре, ножках мозга и мосту. В приведенном наблюдении очаги локализовались в соматосенсорной области и в полушарии мозжечка и были связаны с эпизодами гиперкинеза от 2021 и 2023 гг. Во время госпитализации в 2024 г. не было выявлено не только новых морфологических очагов, но и изменений перфузии, несмотря на то что исследование выполнялось во время гиперкинеза. Развитие преходящих миоклоний при очагах в коре больших полушарий, включая их задние отделы, и в полушариях мозжечка также отмечено и в ряде других исследований [18, 22].

Спастическая кривошея чаще всего возникает при очагах в подкорковых ядрах и в зрительном бугре, включая таламо-корковые связи [12], что и было отмечено в нашем наблюдении. Кроме того, описаны очаги в мозжечке, стволе и коре [9].

Еще одним важным аспектом гиперкинезов является отношение между стороной гиперкинеза и локализацией очага в ГМ. В отдельных клинических наблюдениях отмечена ипсилатеральная или двусторонняя локализация гиперкинеза при одиночном очаге [23–25], что, возможно, связано с компенсаторной активацией структур противоположного очагу полушария [26].

В целом необходимо отметить, что к настоящему времени накоплено достаточно информации о том, что один и тот же гиперкинез может быть обусловлен очагами различной локализации (см. рис. 2). По данным клинко-нейровизуализационных исследований, корреляция между классической локализацией одиночного очага и гиперкинезом отмечается менее чем в 50% наблюдений. В остальных случаях очаг может приводить к развитию гиперкинеза опосредованно вследствие нарушения функциональных связей между разными областями ГМ, участвующими в движении [10]. По данным А. Salvalaggio и соавт. [27], при церебральном инсульте непосредственно очаговое поражение ГМ объясняет не более 50–60% выраженности двигательных, речевых и иных нарушений, а остальное связывается с острой дисфункцией функциональных связей. S. Laganieri и соавт. [28] у пациентов с гемихореей/гемибаллизмом показали, что, несмотря на различную анатомическую локализацию ИИ, свыше 90% нарушенных функциональных связей в итоге проецировались в заднелатеральные отделы скорлупы и ее связи с корой. У пациентов с моя-моя с преходящими эпизодами гемихореи по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии выявлялись зоны гипоперфузии и гиперметаболизма

в коре и в подкорковых ядрах [12]. Авторы предположили, что гипоперфузия приводит к медиаторному дисбалансу с активацией глутаматергических нейронов.

Спонтанный регресс в первые 6 мес отмечается у 60–90% больных [4, 5]. Наиболее быстро и полно регрессирует миоклонический гиперкинез. Другие гиперкинезы, в частности гемихорея/гемибаллизм, могут сохраняться продолжительное время [5]. В рассмотренных наблюдениях гиперкинезы, кроме миоклонии, были стойкими и сохранялись при выписке. У пациента со спастической кривошеей гиперкинез остался на всю жизнь. Можно предположить, что частично стойкость гиперкинезов могла быть обусловлена формированием ишемических очагов не только в подкорковых ганглиях, но и в других отделах ГМ, что привело к нарушению функциональных связей, в частности между корой и полосатым телом. Также важно отметить, что гиперкинезы при очагах в коре имеют лучший прогноз по сравнению с гиперкинезами при очагах в подкорковых структурах;

это согласуется с предположениями о том, что очаг в коре может быть причиной гиперкинеза вследствие преходящей гипоперфузии подкорково-таламо-корковых и иных восходящих или нисходящих путей с их временной функциональной инактивацией [10].

Дифференциальная диагностика проводится с обширным спектром заболеваний (рис. 7). В рассмотренных наблюдениях наименее сложной дифференциальная диагностика была при развитии гемихореи/гемибаллизма. В обоих случаях нормальный уровень глюкозы позволил бригаде СМП исключить некототическую гиперосмолярную гипергликемию как одну из причин внезапного развития гемибаллизма и тем самым поставить диагноз ОНМК на догоспитальном этапе. Более сложной была дифференциальная диагностика миоклонии. Отсутствие изменений на электроэнцефалограмме во время гиперкинеза, регресс симптомов без противосудорожных препаратов, но на фоне сосудистой терапии и нормализации АД, а также наличие кист после эпизодов от 2021 и 2023 гг. позволили рас-

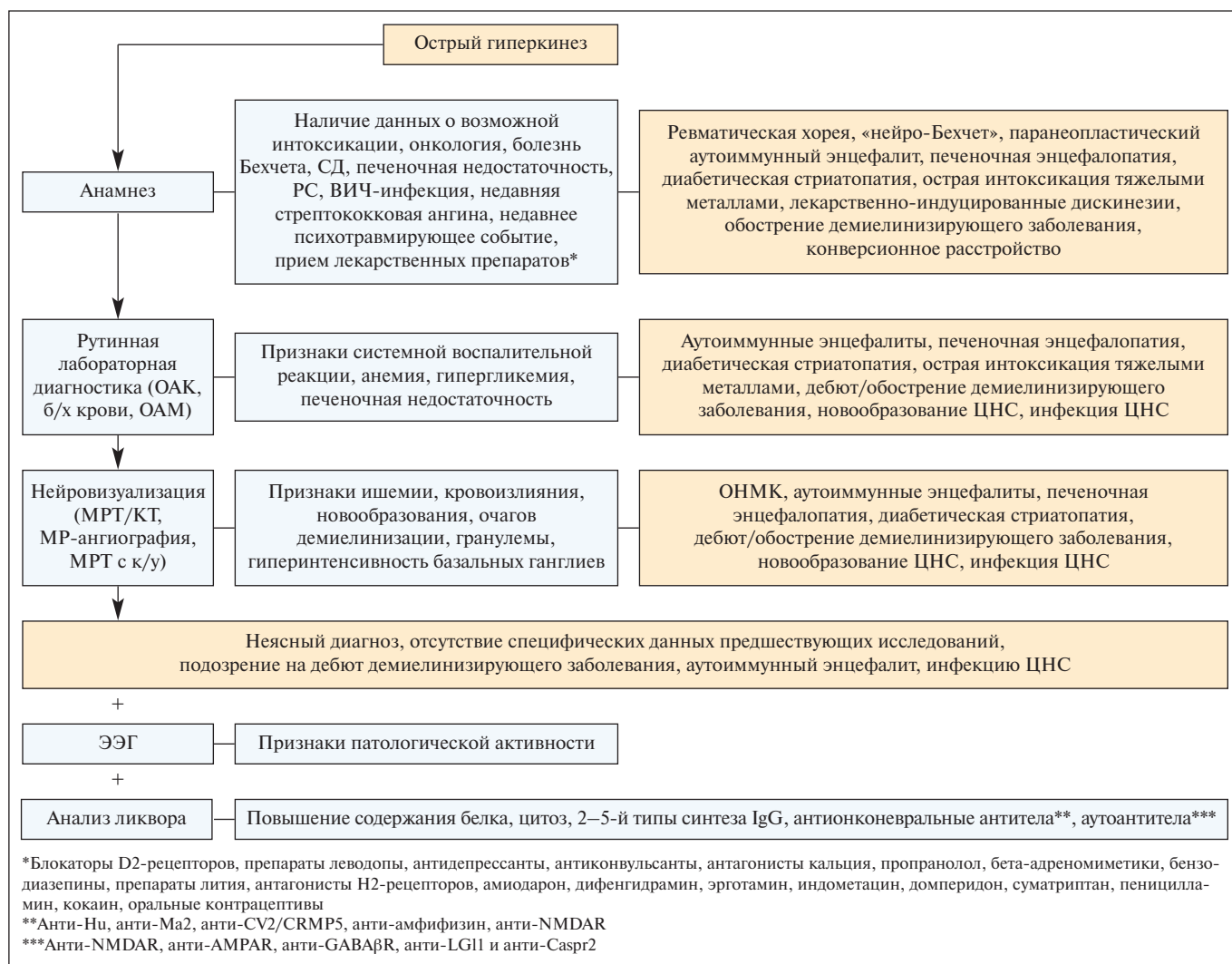


Рис. 7. Основные направления дифференциальной диагностики острых гиперкинетических расстройств.

СД — сахарный диабет; РС — рассеянный склероз; ОАК — общий анализ крови; б/х крови — биохимический анализ крови; ОАМ — общий анализ мочи; ЦНС — центральная нервная система; к/у — контрастное усиление; ЭЭГ — электроэнцефалография

Fig. 7. Main directions of differential diagnosis of acute hyperkinetic disorders

ценить этот гиперкинез как миоклонию сосудистого происхождения. К. Muraga и соавт. [22] подчеркивают, что наиболее точно установить причину миоклонии можно при сочетанном анализе результатов электроэнцефалографии, электроэнцефалографии, церебрального кровотока и ответа на противосудорожную терапию. Кроме того, миоклонии необходимо дифференцировать от близкого по клиническим проявлениям эпизодического гиперкинеза в виде остро возникающего дрожания руки и, реже, ноги. Впервые этот гиперкинез был описан С.М. Fisher и соавт. [29] у больных с гипоперфузией ГМ вследствие множественных стенозов МАГ. Его диагностическими признаками являются повторяющийся и обычно кратковременный (минуты) характер, развитие при снижении АД, влияние положения туловища и головы, а также наличие зон гипоперфузии на КТ/МРТ. Дифференциальная диагностика спастической кривошеи кроме сосудистых факторов предусматривает исключение опухоли, туберкуломы и других заболеваний [9].

При развитии стойкого гиперкинеза требуется его медикаментозная или иная коррекция. К препаратам первой линии относят нейролептики, вальпроаты, топирамат, габапентин, бензодиазепины (клоназепам, диазепам), тетрабензидин отдельно или в сочетании с бета-блокаторами. В реф-

рактерных случаях рассматривается ботулино-, паллидо- или таламотомия, а также глубокая стимуляция подкорковых структур [5, 7]. У пациентов с множественными стенозами МАГ показаны реваскуляризирующие операции [6, 18], при этом важно учитывать, что максимально ранняя нормализация кровотока способствует более быстрому прекращению гиперкинеза, препятствуя формированию порочных функциональных связей.

Заключение

Таким образом, гиперкинезы могут быть единственным клиническим проявлением дебюта ОНМК. Их возникновение может быть обусловлено не только структурными изменениями в ГМ, но и функциональным вовлечением нейронных сетей, участвующих в интеграции двигательного акта, и в этих случаях клинические проявления гиперкинеза могут не совпадать с классическими представлениями о его анатомической локализации. Важным условием развития гиперкинезов является сохранность или минимальное поражение корково-спинальных путей. Прогноз при гиперкинезах у больных с ОНМК различный, и стойкий гиперкинез требует терапии, алгоритмы которой зависят от его особенностей, наличия/отсутствия очаговых изменений в ГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Edlow JA, Selim MH. Atypical presentations of acute cerebrovascular syndromes. *Lancet Neurol.* 2011 Jun;10(6):550-60. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70069-2
- Venkat A, Cappelen-Smith C, Askar S, et al. Factors associated with stroke misdiagnosis in the emergency department: a retrospective case-control study. *Neuroepidemiology.* 2018;51(3-4):123-7. doi: 10.1159/000491635
- Bayat M, Bayat A, Blauenfeldt RA. Atypical painful stroke presentations: A review. *Acta Neurol Scand.* 2022 Nov;146(5):465-74. doi: 10.1111/ane.13666
- Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne stroke registry. *J Neurol Sci.* 1997 Mar;146(2):109-16. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00290-0
- Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):597-608. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70057-7
- Park KW, Choi N, Oh E, et al. Movement disorders associated with cerebral artery stenosis: a nationwide study. *Front Neurol.* 2022 Jul;13:939823. doi: 10.3389/fneur.2022.939823
- Vidakovic A, Dragasevic N, Kostic VS. Hemiballism: report of 25 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Aug;57(8):945-9. doi: 10.1136/jnnp.57.8.945
- Carpenter MB, Carpenter CS. Analysis of somatotopic relations of the corpus luyi in man and monkey; relation between the site of dyskinesia and distribution of lesions within the subthalamic nucleus. *J Comp Neurol.* 1951 Oct;95(2):349-70. doi: 10.1002/cne.900950205
- Corp DT, Joutsa J, Darby RR, et al. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain.* 2019 Jun 1;142(6):1660-74. doi: 10.1093/brain/awz112
- Marapin RS, van der Horn HJ, van der Stouwe AM, et al. Altered brain connectivity in hyperkinetic movement disorders: A review of resting-state fMRI. *Neuroimage Clin.* 2023;37:103302. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103302
- Galardi G, Perani D, Grassi F, et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand.* 1996 Sep;94(3):172-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb07049.x
- Xian WB, Zhang XS, Shi XC, et al. Corticostriatal hypermetabolism in Moyamoya disease-induced hemichorea: two case reports and a literature review. *Front Neurol.* 2021 Jun;12:649014. doi: 10.3389/fneur.2021.649014
- Chen H, Xu Z. Hemichorea-hemiballismus as the initial manifestation of symptomatic middle cerebral artery dissection: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep;99(36):e22116. doi: 10.1097/MD.00000000000022116
- Coelho M, Marti MJ, Valls-Sole J, et al. Left hemibody myoclonus due to anomalous right vertebral artery. *Mov Disord.* 2005 Jan;20(1):72-5. doi: 10.1002/mds.20273
- Ueta Y, Kato H, Naito M, et al. Persistent hemichorea as a preceding symptom of cerebral infarction due to middle cerebral artery stenosis. *Intern Med.* 2021 Dec;60(23):3805-8. doi: 10.2169/internalmedicine.7191-21
- Okune S, Hayakawa M, Hino T, et al. Transient hemichorea-hemiballism induced by a combination of postprandial hypotension and severe stenosis of the innominate artery concomitant with left carotid occlusion. *Intern Med.* 2024 Feb;63(4):577-82. doi: 10.2169/internalmedicine.0633-22
- Rosenbaum S, Ovesen C, Futrell N, Krieger DW. Inducible limb-shaking transitory ischemic attacks: a video-documented case report and review of the literature. *BMC Neurol.* 2016 May;16:78. doi: 10.1186/s12883-016-0601-8
- Zhao Z, Qin J. Limb-shaking transient ischemic attack in posterior circulation ischemia: a case report. *J Int Med Res.* 2022 Dec;50(12):3000605221142361. doi: 10.1177/03000605221142361
- Barinagarrementeria F, Vega F, DelBrutto OH. Acute hemichorea due to infarction in the corona radiata. *J Neurol.* 1989 Sep;236(6):371-2. doi: 10.1007/BF00314386
- Dong H, Zhao J, Lee KY, Shen G. Hemichorea secondary to isolated temporal infarction with severe middle cerebral artery stenosis: a case report and review of literature. *BMC Neurol.* 2023 May;23(1):186. doi: 10.1186/s12883-023-03230-6
- Wang XD, Li X, Pan CL. Hemichorea in patients with temporal lobe infarcts: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2024 Feb;12(4):806-13. doi: 10.12998/wjcc.v12.i4.806

22. Muraga K, Suda S, Nagayama H, et al. Limb-shaking TIA: Cortical myoclonus associated with ICA stenosis. *Neurology*. 2016 Jan;86(3):307-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002293
23. Yoshikawa M, Yamamoto M, Shibata K, et al. Hemichorea associated with ipsilateral chronic subdural hematoma — case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1992 Sep;32(10):769-72. doi: 10.2176/nmc.32.769
24. Kannepalli NR, Yadav R, Vazhayil V, et al. Ipsilateral hemichorea-hemiballism in a case of postoperative stroke. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016 Apr;6:359. doi: 10.7916/D8C53KQR
25. Chang JH, Seo WK, Park MH, et al. Generalized chorea induced by an unilateral anterior cerebral artery territorial infarction. *J Mov Disord*. 2009 May;2(1):37-9. doi: 10.14802/jmd.09009
26. Krakauer JW, Radoeva PD, Zarah E, et al. Hypoperfusion without stroke alters motor activation in the opposite hemisphere. *Ann Neurol*. 2004 Dec;56(6):796-802. doi: 10.1002/ana.20286
27. Salvalaggio A, De Filippo De Grazia M, Zorzi M, et al. Post-stroke deficit prediction from lesion and indirect structural and functional disconnection. *Brain*. 2020 Jul;143(7):2173-88. doi: 10.1093/brain/awaa156
28. Laganieri S, Boes AD, Fox MD. Network localization of hemichorea-hemiballismus. *Neurology*. 2016 Jun;86(23):2187-95. doi: 10.1212/WNL.0000000000002741
29. Fisher CM. Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. *Can Med Assoc J*. 1962 Jun;86(24):1091-9.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

16.07.2025 / 29.10.2025 / 30.10.2025

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.

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>
 Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
 Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
 Богомазова В.А. <https://orcid.org/0009-0004-7073-5472>
 Глотова Н.А. <https://orcid.org/0009-0003-4472-6604>
 Гумин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-2360-3261>

Биологические маркеры



воспаления и функциональные исходы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в течение 4 месяцев до развития ишемического инсульта

Бутаева Х.В.¹, Воскресенская О.Н.², Абушева Б.А.¹, Захарова Н.Б.³

¹Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; ²кафедра нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

¹Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель исследования — оценка функциональных исходов ишемического инсульта (ИИ) в зависимости от уровня биологических маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (КИ) COVID-19.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов с ИИ, из которых 58 человек перенесли документально подтвержденную КИ не позднее 4 мес до включения в исследование. Контрольную группу составили 22 пациента с ИИ, не болевшие инфекционными заболеваниями в течение последних 4 мес. Патогенетический подтип ИИ устанавливался по общепризнанной классификации SSS-TOAST. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), функциональный исход — по Модифицированной шкале Рэнкина (mRS). В дополнение к рутинным лабораторным исследованиям у всех пациентов проводилось определение концентраций ряда цитокинов в сыворотке крови с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. В перечень определяемых показателей входили интерлейкин 6 (ИЛ6), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и интерферон гамма (ИФНγ). В исследование были включены только те пациенты, которым по различным причинам не проводилась тромболитическая терапия.

Результаты. В основной группе доля пациентов с неблагоприятным исходом (mRS ≥3) составила 69%, в то время как в контрольной группе — 23%. У всех пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, в периферическом кровотоке регистрируется значимое возрастание уровней ведущих медиаторов провоспалительного цитокинового каскада, таких как ИЛ6 ($p < 0,05$), MCP1 ($p < 0,05$), белков острой фазы — С-реактивного белка ($p < 0,05$) и ферритина ($p < 0,05$). Данные процессы отмечаются на фоне снижения содержания ИФНγ ($p < 0,05$).

Заключение. Пациенты с ИИ, перенесшие COVID-19, имеют более высокие баллы по mRS при выписке, что сопровождается повышенным содержанием маркеров воспаления в сыворотке крови. Учитывая полученные результаты, наиболее вероятными механизмами этого эффекта могут быть системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, индуцированные COVID-19, а также гиперкоагуляционный синдром, способствующий более тяжелому течению инсульта.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; ишемический инсульт; коронавирусная инфекция; патогенетический подтип инсульта по классификации SSS-TOAST; Модифицированная шкала функциональных исходов Рэнкина (mRS).

Контакты: Хадиджат Владимировна Бутаева; h_butaeva@mail.ru

Для цитирования: Бутаева Х.В., Воскресенская О.Н., Абушева Б.А., Захарова Н.Б. Биологические маркеры воспаления и функциональные исходы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в течение 4 месяцев до развития ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):13–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-13-17>

Biological markers of inflammation and functional outcomes in patients who had coronavirus infection within 4 months prior to the development of ischemic stroke

Butaeva Kh.V.¹, Voskresenskaya O.N.², Abusueva B.A.¹, Zakharova N.B.³

¹Department of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala; ²Department of Nervous Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

³V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

¹1, Lenina Sq., Makhachkala, 367000, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Objective: to evaluate the functional outcomes of ischemic stroke (IS) depending on the level of biological markers of inflammation in blood serum in patients who had undergone coronavirus infection (CI) COVID-19.

Material and methods. The study included 80 patients with IS, 58 of whom had documented CI no later than 4 months prior to inclusion in the study. The comparison group consisted of 22 patients with IS who had not had any infectious diseases in the previous 4 months. The pathogenetic subtype of IS was determined according to the generally accepted SSS-TOAST classification. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and functional outcome was assessed using the modified Rankin Scale (mRS). In addition to routine laboratory tests, serum concentrations of a number of cytokines were determined in all patients using enzyme-linked immunosorbent assay. The list of measured parameters included interleukin 6 (IL6), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), and interferon gamma (IFN γ). Only patients who did not receive thrombolytic therapy for various reasons were included in the study.

Results. In the main group, the proportion of patients with an unfavourable outcome (mRS ≥ 3) was 69%, while in the comparison group it was 23%. In all patients with IS who had COVID-19, a significant increase in the levels of leading mediators of the pro-inflammatory cytokine cascade, such as IL6 ($p < 0.05$), MSP1 ($p < 0.05$), acute phase proteins – CRP ($p < 0.05$) and ferritin ($p < 0.05$) was recorded in the peripheral bloodstream. These processes are observed against the background of a decrease in IFN γ content ($p < 0.05$).

Conclusion. Patients with IS who have had COVID-19 have higher mRS scores at discharge, accompanied by elevated serum inflammatory markers. Given the results obtained, the most likely mechanisms for this effect may be systemic inflammation and endothelial dysfunction induced by COVID-19, as well as hypercoagulability syndrome, which contributes to a more severe course of stroke.

Keywords: cerebrovascular diseases; ischemic stroke; coronavirus infection; pathogenetic subtype of stroke according to the SSS-TOAST classification; modified Rankin Scale (mRS).

Contact: Khadizhat Vladimirovna Butaeva; h_butaeva@mail.ru

For citation: Butaeva KhV, Voskresenskaya ON, Abusueva BA, Zakharova NB. Biological markers of inflammation and functional outcomes in patients who had coronavirus infection within 4 months prior to the development of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):13–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-13-17>

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно инсульт переносят более 12 млн человек, в том числе около 7 млн случаев приходится на инфаркт мозга [1], и, по прогнозам, эти показатели будут расти в ближайшие десятилетия [2]. Ишемический инсульт (ИИ) во всем мире является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, ухудшения качества жизни пациентов и увеличения социально-экономической нагрузки на систему здравоохранения [1, 3]. На функциональные исходы после инсульта влияет множество факторов, включая возраст, степень неврологического дефицита, наличие сопутствующих заболеваний, уровень воспалительных маркеров и качество медицинской реабилитации [4–6]. Эти детерминанты необходимо учитывать при анализе прогноза и разработке персонализированных подходов к лечению пациентов. Доказана прогностическая значимость таких показателей, как возраст больного, исходная тяжесть инсульта, выраженность в остром периоде нарушений уровня сознания, менингеальных симптомов, наличие артериальной гипертензии, кардиальной патологии, сочетание у больного нескольких факторов риска, повторные инсульты [7]. Традиционно в качестве основных показателей функционального исхода рассматриваются параметры тяжести ИИ, летальности в разные сроки от начала инсульта, степень инвалидизации, ограничение способности пациента к передвижению и самообслуживанию, а также развитие постинсультных когнитивных нарушений (КН) различной степени [8]. Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала значительное влияние на течение и исходы разных заболеваний, включая цереброваскулярные [9, 10]. Коронавирусная инфекция (КИ) способна оказывать системное воздействие на организм, включая поражение сосудистой стенки, активацию коагуляционного каскада и развитие гипервоспалительного синдрома, что в свою очередь повышает риск тромботических осложнений, включая ИИ [9, 11, 12]. Прошедшая пандемия SARS-CoV-2 обозначила новые вызовы в лечении, прогнозировании исходов ИИ и определении

стратегии вторичной профилактики. Учитывая накопленные данные, представляет научный и практический интерес оценка функциональных исходов ИИ у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от показателей биологических маркеров воспаления как возможных прогностических критериев.

Цель исследования — оценка функциональных исходов ИИ в зависимости от уровня биологических маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов, перенесших COVID-19.

Настоящее исследование осуществлялось в строгом соответствии с протоколом, который был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета (протокол от 19.12.2022). Все пациенты предварительно предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовательской программе.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов с ИИ, из которых у 58 человек в анамнезе имелась документально подтвержденная КИ, перенесенная в срок не более 4 мес до момента включения в протокол. Контрольную группу составили 22 пациента с ИИ, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних 4 мес. Диагноз ИИ устанавливался на основании клинической картины и данных нейровизуализации — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Патогенетическая классификация ИИ проводилась в соответствии с международно признанной системой SSS-TOAST [8, 13]. При выписке из стационара функциональное состояние пациентов оценивали с использованием Модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Помимо стандартных лабораторных анализов, у всех обследуемых методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровни интерлейкина 6 (ИЛ6), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1) и интерферона гамма (ИФН γ).

В исследование были включены только те пациенты, которым по различным причинам тромболитическая терапия не проводилась.

Критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия пациента либо его законного представителя; подтвержденный диагноз ИИ; возраст участников в диапазоне 45–85 лет; документально подтвержденный факт перенесенной КИ не позднее 4 мес до момента включения; выраженность неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤ 15 баллов; отсутствие запланированного проведения тромболитической терапии.

Критерии не включения: возраст младше 45 и старше 85 лет; геморрагический инсульт; тяжесть инсульта по шкале NIHSS > 15 баллов, проведение тромболитической терапии.

Статистический анализ. Для обработки и статистического анализа данных применялись специализированные пакеты программного обеспечения: Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США) и Microsoft Office Excel 2010. В рамках описательной статистики рассчитывались медианные значения (Me) и межквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка и U-критерия Манна–Уитни. Во всех анализируемых процедурах критическим уровнем статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

Результаты. Сводные данные о клинко-демографических характеристиках обследованных пациентов представлены в табл. 1. Проведенный сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по полу и возрасту.

Распределение пациентов по подтипам ИИ по классификации SSS-TOAST и тяжести инсульта по шкале NIHSS представлено в табл. 2. В нашем исследовании во всех группах пациентов преобладал атеротромботический подтип (75,86 и 59%), в контрольной группе чаще встречался лакунарный подтип (22,72%). Тяжесть инсульта по шкале NIHSS в основной группе и в контрольной группе – 5–15 баллов (средней тяжести).

Оценка функциональных исходов по mRS и результаты исследования на ИЛ6, MCP1, ИФН γ , С-реактивный белок (СРБ) и ферритин представлены в табл. 3. Во всех случаях у пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, наблюдалось значимое повышение уровней основных медиаторов воспалительной реакции – ИЛ6 ($p < 0,05$) и MCP1 ($p < 0,05$), а также белков острой фазы – СРБ ($p < 0,05$) и ферритина ($p < 0,05$). Данные процессы отмечаются на фоне снижения содержания ИФН γ ($p < 0,05$). Доля пациентов с неблагоприятным исходом (mRS ≥ 3) в группе пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, составляет 69%, в контрольной группе – 23%.

Сравнительная характеристика групп по наличию сопутствующих заболеваний представлена в табл. 4.

Обсуждение. Исследования показывают, что перенесенная КИ может ухудшать клиническое течение ИИ, усиливать воспалительный ответ и способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [11, 14]. По данным литературы, у пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, чаще наблюдаются тяжелое течение заболевания, более высокая степень инвалидизации и неблагоприятные функциональные исходы [15, 16]. На функциональные исходы ИИ оказывает

влияние широкий спектр факторов, отражающих как характеристики самого инсульта, так и состояние организма пациента в целом. К числу наиболее значимых относят возраст, локализацию и объем очага поражения, исходную степень неврологического дефицита, наличие сопутствующих соматических и сосудистых заболеваний, уровень артериального давления, гликемического контроля, а также выраженность системного воспалительного ответа [4–6]. Существенную роль играет и качество оказанной медицинской помощи, от скорости проведения реперфузионной терапии до последующего этапа ранней реабилитации и вторичной профилактики. При отсутствии активного восстановления мозгового кровотока исход заболевания во многом определяется клинко-функциональными характеристиками на раннем этапе, в частности уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS, состоянием сознания и наличием сопутствующих соматических заболеваний [8]. Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют худшие показатели по шкале mRS при выписке из стационара и в долгосрочной перспективе [17]. Наше исследование подтвердило приведенные выше данные литературы. Оценка функциональных исходов показала, что у пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, наблюдаются более высокие баллы по mRS, чем

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=22)	p-value
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	66,0 [50; 83]	63,5 [47; 85]	0,0605
Пол, n (%): мужчины женщины	38 (66) 20 (34)	13 (59) 9 (41)	0,231

Таблица 2. Распределение пациентов по подтипам ИИ по классификации SSS-TOAST, оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS

Table 2. Distribution of patients by ischemic stroke subtypes according to the SSS-TOAST classification, stroke severity assessment according to the NIHSS scale

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=22)
Подтип инсульта, %:		
атеротромботический	75,86	59
кардиоэмболический	10,34	—
лакунарный	5,17	22,72
криптогенный	5,17	9,09
неустановленный	3,45	9,09
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,09 [5; 15] (средней тяжести)	8,8 [5; 15] (средней тяжести)

Таблица 3. Уровни биологических маркеров воспаления у обследованных пациентов с ИИ и оценка функциональных исходов по mRS

Table 3. Levels of biological markers of inflammation in the examined patients with ischemic stroke and assessment of functional outcomes according to the mRS

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=22)	p-value
МСР1, пг/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]	1022,11 [576,00; 1715,00]	229,62 [28,29; 499]	0,000000
ИЛ6, пг/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]	93,0 [0,14; 288,81]	0,91 [0,05; 284,33]	0,000005
Ферритин, пг/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]	115,00 [58,00; 301,00]	49 [18,00; 482,5]	0,000027
СРБ, пг/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]	29,25 [1,60; 83,00]	9,7 [1,60; 38,5]	0,000000
ИФН γ , пг/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]	1,32 [0,001; 2,6]	5,83 [0,8; 9,38]	0,000000
Благоприятный функциональный исход (mRS ≤ 3), n (%)	18 (31)	17 (77)	
Неблагоприятный функциональный исход (mRS ≥ 3), n (%)	40 (69)	5 (23)	

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов

Table 4. Concomitant diseases in the examined patients

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=22)
Гипертоническая болезнь	50	17
Сахарный диабет	9	4
Ишемическая болезнь сердца	5	5
Фибрилляция предсердий	6	1
Ожирение	1	0

в контрольной группе. Доля пациентов с неблагоприятным исходом (mRS ≥ 3) в основной группе в три раза выше, чем в контрольной (69% против 23%). Согласно современным данным, перенесенный COVID-19 может оказывать влияние на распределение подтипов ИИ, увеличивая долю кардиоэмболических и криптогенных инсультов [18]. В нашем исследовании во всех группах пациентов преобладал атеротромботический подтип, но в основной группе, в отличие от контрольной, кардиоэмболический подтип ИИ встречался в 10,34% случаев, тогда как в контрольной группе чаще встречался лакунарный подтип (22,72%). Эти данные частично подтверждают результаты цитируемого метаанализа

и, возможно, свидетельствуют о различии патогенетических механизмов инсульта в зависимости от перенесенной КИ COVID-19. Но здесь, безусловно, нужно указать ограничение нашего исследования, так как для окончательного устранения влияния фактора подтипа инфаркта головного мозга на функциональный исход необходимо продолжить набор материала для формирования однородности групп по данному показателю.

В нашем исследовании в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено повышение уровней биологических воспалительных маркеров (ИЛ6, МСР1, СРБ, ферритина), что подтверждает механизмы гипервоспалительного ответа и последующего эндотелиального повреждения в результате КИ, описанные в литературе [9, 10, 12]. Исследуемые биомаркеры, возможно, могут служить предикторами прогноза исходов ИИ, что подчеркивает необходимость их мониторинга в остром периоде инфаркта мозга у этой категории пациентов. Для лучшего понимания прогностической значимости данных биомаркеров необходимо провести изучение их концентрации и функциональных исходов ИИ на фоне проведения тромболитической терапии, что планируется осуществить на следующем этапе исследования.

Заключение. Данные проведенного исследования демонстрируют необходимость учитывать перенесенную КИ как важный фактор риска неблагоприятного исхода ИИ, что ставит на повестку дня вопросы модификации стратегий специализированной реабилитации и вторичной профилактики для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917
- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Муртазалиева ДМ, Закарьяева АР, Сошина ТД и др. Применение отечественного препарата алтеплазы при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в рутинной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8-2):55-9. doi: 10.17116/jnevro202312308255
- Murtazalieva DM, Zakaryayeva AR, Soshina TD, et al. Experience of using a Russian alteplase product as thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke in routine practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):55-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312308255

4. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X
5. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429-37. doi: 10.1056/NEJMoa1804492
6. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Factors associated with good outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(8):1538-42. doi: 10.1161/01.STR.30.8.1538
7. Хасанова ДР, Магсумова РЛ, Данилова ТВ. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):13-8. doi: 10.26442/20751753.2020.2.200030
8. Khasanova DR, Magsumova RL, Danilova TV. System of autonomic regulation in the acute period of ischemic stroke and its influence on rehabilitation potential. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):13-8 (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2020.2.200030
9. Тынтерова АМ, Шушарина НН, Хоймов МС и др. Возможности прогнозирования функционального исхода у пациентов с острым ишемическим инсультом, не подвергшимся реперфузионной терапии. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):16-24. doi: 10.30629/2658-7947-2025-30-1-16-24
10. Tynterova AM, Shusharina NN, Khoimov MS, et al. Possibilities of predicting the functional outcome in patients with acute ischemic stroke who did not undergo reperfusion therapy. *Russian Neurological Journal*. 2025;30(1):16-24 (In Russ.). doi: 10.30629/2658-7947-2025-30-1-16-24
11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun;77(6):683-90. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1127
12. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS CoV 2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
13. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID 19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
14. Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11
15. Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4-11 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11
16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
17. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 vs patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020 Jul;77(11):1-7. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.2730
18. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID 19 and acute ischemic stroke: the Global COVID 19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e254-e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208
19. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID 19 and ischemic stroke: a systematic review and meta summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-Y
20. Fridman S, Bullrich MB, Jimenez Ruiz A, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID 19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95(24):e3373-e3385. doi: 10.1212/WNL.0000000000010851
21. Katsanos AH, Palaioodimou L, Zand R, et al. The Impact of SARS CoV 2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta Analysis. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):380-8. doi: 10.1002/ana.25967

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.08.2025 / 22.10.2025 / 23.10.2025

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.

Бутаева Х.В. <https://orcid.org/0009-0001-6980-669X>

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

Абусева Б.А. <https://orcid.org/0000-0001-8493-9768>

Захарова Н.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Эмоциональное выгорание как фактор профессионального риска в психиатрии: модели клинической манифестации



Быков К.В.^{1,2}, Медведев В.Э.²

¹ГБУЗ «Московский областной клинический наркологический диспансер», Королев;

²кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва

¹Россия, 141080, Московская обл., г. о. Королев, ул. Горького, 25а;

²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Профессиональный стресс выступает ключевым фактором развития синдрома эмоционального выгорания (СЭВ), особенно распространенного среди врачей-психиатров. Нозологический статус СЭВ не определен. Исследования показывают, что эмоциональное выгорание концептуально связано с тревожными и депрессивными расстройствами.

Цель исследования — анализ клинических проявлений СЭВ у психиатров.

Материал и методы. В исследовании участвовали 126 психиатров, работавших в московских психиатрических больницах. Респонденты заполнили Шкалу выгорания Maslach (Maslach Burnout Inventory, MBI) и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Применялся метод множественной логистической регрессии. Критически высокие значения в MBI и в ее подшкалах выступали в качестве зависимых переменных. Предикторами являлись значения HADS, возраст и пол респондентов.

Результаты. Распространенность СЭВ в исследованной выборке составила 26,2%, его тяжелой формы — 14,3%. Значимые уровни депрессии и тревоги демонстрировали соответственно 50,8 и 42,9% респондентов. Сформированный СЭВ описывался повышением значения тревоги [отношение шансов (ОШ) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–1,82], наличием критического уровня депрессии (ОШ 10,86; 95% ДИ 3,47–41,43); мужской пол выступал фактором превенции СЭВ (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,10–0,95). Тяжелая форма СЭВ описывалась сочетанием критических уровней тревоги и депрессии (ОШ 11,02; 95% ДИ 3,63–36,76); с возрастом шансы наличия тяжелого СЭВ снижались (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,90–1,00). Эмоциональное истощение как симптом СЭВ наиболее полно описывалось уровнем тревоги, «деперсонализация» — уровнем депрессии. Редукция профессиональных достижений предсказывалась тревожными и депрессивными симптомами хуже всего.

Заключение. В зависимости от структуры эмоционального выгорания у врачей-психиатров клинически оно может проявляться тревожными, депрессивными симптомами или их сочетанием. Выделение вариантов клинической манифестации СЭВ будет полезно для разработки специфических методов борьбы с эмоциональным выгоранием.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание; психиатры; депрессия; тревога; профессиональные заболевания.

Контакты: Кирилл Вадимович Быков; bykov.kirill.md@gmail.com

Для ссылки: Быков К.В., Медведев В.Э. Эмоциональное выгорание как фактор профессионального риска в психиатрии: модели клинической манифестации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):18–25. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-18-25>

Emotional burnout as an occupational risk factor in psychiatry: models of clinical manifestation

Bykov K.V.^{1,2}, Medvedev V.E.²

¹Moscow Regional Clinical Narcological Dispensary, Korolev; ²Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹25a; Gorky St., 141080 Moscow Region, Korolev, Russia; ²6, Mikluho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russia

Professional stress is a key factor in the development of emotional burnout syndrome (EBS), which is particularly prevalent among psychiatrists. The nosological status of EBS is undefined. Studies shows that emotional burnout is conceptually linked to anxiety and depressive disorders.

Objective: analysis of clinical manifestations of EBS by psychiatrists.

Material and methods. The study involved 126 psychiatrists working in Moscow psychiatric hospitals. Respondents completed the Maslach Burnout Inventory (MBI) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Multiple logistic regression was used. Critically high values in the MBI and its subscales served as dependent variables. The predictors were HADS values, age, and gender of the respondents.

Results. The prevalence of EBS in the study sample was 26.2%, with 14.3% experiencing severe forms. Significant levels of depression and anxiety were demonstrated by 50.8% and 42.9% of respondents, respectively. Established EBS was described by an increase in anxiety [odds ratio (OR) 1.51; 95% confidence interval (CI) 1.30–1.82], the presence of a critical level of depression (OR 10.86; 95% CI 3.47–41.43); and male gender as a factor preventing EBS (OR 0.33; 95% CI 0.10–0.95). Severe EBS was described as a combination of critical levels of anxiety and depression (OR 11.02; 95% CI 3.63–36.76); with age, the chances of severe EBS decreased (OR 0.95; 95% CI 0.90–1.00). Emotional exhaus-

tion as a symptom of EBS was most fully described by the level of anxiety, and 'depersonalisation' by the level of depression. Reduction in professional achievements was least predicted by anxiety and depressive symptoms.

Conclusion. Depending on the structure of emotional burnout in psychiatrists, it can manifest clinically as anxiety, depressive symptoms, or a combination of both. Identifying the various clinical manifestations of EBS will be useful for developing specific methods to combat emotional burnout.

Keywords: emotional burnout; psychiatrists; depression; anxiety; occupational diseases.

Contact: Kirill Vadimovich Bykov; bykov.kirill.md@gmail.com

For citation: Bykov KV, Medvedev VE. Emotional burnout as an occupational risk factor in psychiatry: models of clinical manifestation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):18–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-18-25>

Профессиональная деформация относится к числу важных проблем в современных социально-экономических условиях, одной из ее ключевых причин выступает трудовой стресс. Среди представителей социально-экономических профессий особым образом выделяются медицинские работники, поскольку их профессиональная деятельность связана с ответственностью за здоровье, жизнь, а иногда и свободу реципиентов медицинской помощи. Зарубежные [1] и отечественные [2] исследования обнаруживают связь психологического состояния медицинских работников с результатами оказываемой ими помощи. Одним из проявлений профессиональной деформации является эмоциональное выгорание.

Термин «эмоциональное выгорание» (*burnout*) был введен Н.И. Фреуденбергер в 1974 г. [3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, эмоциональное выгорание — это синдром, возникающий в результате воздействия длительного профессионального стресса, с которым не удается успешно справиться, и характеризующийся тремя аспектами: чувством эмоционального переутомления, повышенной ментальной дистанцированности от работы и ощущением снижения профессиональной эффективности [4]. Данное определение основано на концепции синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) С. Maslach [5], согласно которой его основными компонентами являются эмоциональное истощение (ЭИ) — обедненное эмоциональное реагирование, перманентное ощущение подавленности, нехватка сил; «деперсонализация» (ДП) — негативное, отстраненное, формальное отношение к работе и реципиентам помощи, вплоть до их дегуманизации; редукция профессиональных достижений (РПД) — снижение рабочей эффективности, чувство собственной некомпетентности. Важно отметить, что содержание термина «деперсонализация» в контексте СЭВ отличается от общепринятого в психиатрии определения данного симптома нарушения самовосприимчивости.

Пристальное внимание к проблеме СЭВ в сфере здравоохранения обусловлено его высокой распространенностью среди медицинских работников [6], а также его связью с увеличением частоты выдачи медикам листов нетрудоспособности, увольнений, снижением их рабочей продуктивности, неоптимальным оказанием медицинской помощи [7, 8]. Финансовые издержки для национальных систем здравоохранения, связанные с СЭВ, могут достигать миллиардов долларов США в год [9].

В настоящее время у ученых нет единого взгляда на структуру, динамику и патогенез СЭВ. Неизвестно, является ли он деструктивным способом разрешения профессио-

нальных конфликтов [10], стратегией сохранения внутренних ресурсов работника [11] или психопатологическим феноменом [7]. Клиническая характеристика и квалификация затрудняются избыточным фокусом исследований СЭВ на его социальном аспекте [12].

На связь СЭВ с тревогой и депрессией ученые обратили внимание еще на заре его изучения [3]. Позже В.В. Бойко предложил концепцию эмоционального выгорания, согласно которой фаза «тревожного напряжения», служит предвестником и запускающим механизмом СЭВ и включает в себя ряд симптомов, в том числе тревогу и депрессию [13].

Профессиональная среда врачей-психиатров характеризуется рядом негативных особенностей: анозогнозия пациентов, их противодействие госпитализациям, низкий комплаенс, недоверие к медицинскому персоналу, эпизоды физической агрессии и суицидальные тенденции встречаются в психиатрической практике чаще, чем в других медицинских сферах [14, 15]. По сравнению с другими врачами, психиатры чаще страдают психическими расстройствами, в частности депрессивными [16]. Крупные систематические обзоры [17] демонстрируют высокую распространенность СЭВ среди работников психиатрического профиля.

В зависимости от способа концептуализации СЭВ может рассматриваться как дименсиональный или категориальный феномен [7]. Дименсиональный подход позволяет квантифицировать эмоциональное выгорание, определить степень его развития, что продуктивно в рамках психологических исследований. Категориальный подход дает возможность квалифицировать эмоциональное выгорание и разместить данный синдром в бинарной матрице, характерной для медицинской практики, где решения дихотомизированы (Назначить лечение или нет? Продолжить обследование или нет? Выдать лист нетрудоспособности или нет?). Исследований, в которых изучались варианты клинической квалификации СЭВ у отечественных врачей-психиатров, не проводилось.

Целью исследования являлось изучение клинических проявлений СЭВ у врачей-психиатров.

Материал и методы. Настоящее исследование имело кросс-секционный дизайн и было одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН.

Принять участие в исследовании было предложено 142 психиатрам, работающим в психиатрических больницах г. Москвы. Согласие на участие было получено от 126 докторов (показатель отклика 89%). Интервьюирование проводилось на рабочем месте респондентов.

Критериями включения в исследование являлись стаж работы в должности врача-психиатра не менее одного года и подписание добровольного информированного согласия; в исследование не включались интерны, ординаторы, средний медицинский персонал. Социально-демографические данные участников представлены в табл. 1.

Для выявления СЭВ использовалась русскоязычная версия Шкалы выгорания Maslach (Maslach Burnout Inventory, MBI) [18]. Данный опросник состоит из 22 пунктов, содержащих описание ситуаций и суждений, предполагающих эмоциональную вовлеченность респондента. Частота возникновения переживаний оценивается участником по 7-балльной шкале (0 – «никогда», 6 – «каждый день»). Девять вопросов относятся к подшкале ЭИ, пять – к подшкале ДЕП и восемь – к подшкале РПД. Высокие суммарные баллы в подшкалах ЭИ и ДЕП и низкие в подшкале РПД свидетельствуют об эмоциональном выгорании. Критическими значениями, свидетельствующими о высоком уровне эмоционального выгорания в отдельной подшкале, были выбраны ≥ 25 , ≥ 11 и ≤ 30 для ЭИ, ДЕП и РПД соответственно. Критерием сформированного СЭВ являлось наличие выгорания хотя бы в двух измерениях, одна из которых – ЭИ [19], тяжелая форма СЭВ фиксировалась при критических значениях во всех подшкалах.

Уровни депрессии и тревоги измеряли при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [20]. Она состоит из 14 пунктов, семь из которых относятся к подшкале «тревога» (HADS-A), еще семь – к подшкале «депрессия» (HADS-D). Оценка происходит по 4-балльной шкале (от 0 до 3). Авторы оригинального инструмента [21] указывали значения в диапазоне 8–10 как «пороговые» случаи и >10 как клинические случаи тревоги и депрессии. В соответствии с рекомендациями крупных исследований валидности HADS [22], критическим значением в обеих подшкалах было выбрано >7 .

Качественные данные описывались посредством относительных и абсолютных частот, их сравнение осуществлялось через тест χ^2 с поправкой Йейтса. Описание количественных данных включало представление мер центральной тенденции (медиана, среднее арифметическое) и мер рассеяния (среднеквадратичное отклонение, межквартильный размах, размах), выбор которых осуществлялся в зависимости от соответствия распределения переменной нормальному согласно тесту Шапиро–Уилка.

Для исследования клинических моделей СЭВ применялся метод множественной логистической регрессии. В качестве зависимых переменных выступали сформированный СЭВ, СЭВ в тяжелой форме, наличие эмоционального выгорания в трех подшкалах MBI – ЭИ, ДЕП, РПД. Было построено пять уравнений регрессии. В качестве предикторов выступали пол, возраст, уровень тревоги и депрессии, а также наличие случаев тревоги, депрессии и их сочетания (>7 баллов по подшкалам HADS-A, HADS-D). Максимальное количество возможных предикторов в модели вычислялось по формуле:

$$k = (n \times P) / 10,$$

где n – размер выборки, P – частота самого редкого из бинарных исходов, а k – количество возможных предикторов с округлением до целочисленных значений [23].

Построение уравнений происходило в несколько этапов. Во-первых, вычислялась корреляция значений HADS-A и HADS-D со значениями ЭИ, ДЕП, РПД и возрастом, для чего использовались коэффициент корреляции Пирсона или ранговая корреляция Спирмена, которая применялась, если хотя бы одна из исследуемой пары переменных была распределена ненормально. Во-вторых, применялся метод прямого отбора посредством теста отношения правдоподобия. В первую очередь в уравнение включались предикторы, которые максимально и статистически значимо снижали остаточный девианс модели. Когда добавление нового предиктора не приводило к ее снижению, построение модели заканчивалось. В-третьих, для каждой модели проводилась проверка выполнения предположений множественной логистической регрессии.

Независимость наблюдений обеспечивалась дизайном исследования и формально проверялась тестом Дарбина–Уотсона. Линейность связи независимых переменных и логита оценивались визуально и с помощью теста Бокса–Тидвелла. Наличие выбросов и их влияние на модели изучались через визуализацию дистанции Кука. Были вычислены устойчивые к гетероскедастичности стандартные ошибки коэффициентов [24]. Мультиколлинеарность оценивали путем вычисления фактора инфляции дисперсии (VIF) и констатировали при его значении >5 .

Таблица 1. Социально-демографические характеристики респондентов
Table 1. Socio-demographic characteristics of the respondents

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужской женский	54 (42,9) 72 (57,1)
Возраст, годы, Me [размах]	43 [26; 81]
Место жительства, n (%): город село	68 (54) 58 (46)
Занимаемая должность, n (%): врач-психиатр заведующий отделением	78 (61,9) 48 (38,1)
Стаж работы в психиатрии, годы, Me [размах]	15 [2; 58]
Врачебная категория, n (%): нет есть	67 (53,2) 59 (46,7)
Ученая степень, n (%): нет кандидат медицинских наук	115 (91,3) 11 (8,7)
Число рабочих часов в неделю, Me [размах]	45 [27; 54]
Семейное положение, n (%): женат/замужем не женат / не замужем	57 (45,2) 69 (54,8)
Дети, n (%): есть нет	92 (73) 34 (27)



Число респондентов в зависимости от наличия эмоционального выгорания в подшкалах MBI
The number of respondents by presence of burnout in MBI subscales

Статистическая обработка проводилась на языке R версии 4.4.1 с использованием пакетов «Hmisc», «rms», «olsrr», «sandwich», «lme4» и «car». Пороговым значением уровня статистической значимости был выбран уровень $p < 0,05$.

Результаты. В заполненных респондентами формах пропусков данных не было. По результатам обследования критические уровни ЭИ, ДП и РПД были выявлены у 35 (27,8%), 45 (35,7%) и 38 (30,1%) врачей-психиатров. Сформированный СЭВ был обнаружен у 33 (26,2%) участников. Высокий уровень эмоционального выгорания хотя бы в одной из трех подшкал был обнаружен у 58 (46%), хотя бы в двух подшкалах — у 42 (33,3%), а эмоциональное выгорание по всем трем шкалам — у 18 (14,3%) респондентов. Распределение психиатров в зависимости от наличия эмоционального выгорания в разных подшкалах MBI представлено на рисунке.

Половина врачей ($n=64$; 50,8%) демонстрировали значимый уровень депрессии, 54 (42,9%) — значимый уровень тревоги. При этом клинические уровни депрессии и тревоги (HADS-D и HADS-A >10) отмечались у 22 (17,5%) и 24 (19%) психиатров соответственно. Сочетание значимых уровней тревоги и депрессии отмечалось у 26 (20,6%) респондентов.

Количественное описание выборочных значений в подшкалах MBI и HADS представлено в табл. 2

У респондентов со сформированным СЭВ чаще встречались критические уровни депрессии и тревоги. Среди 18 врачей-психиатров с тяжелой формой СЭВ значимый уровень тревоги и депрессии обнаруживали 15 и 12 человек соответственно.

Случаи депрессии были значимо связаны с эмоциональным выгоранием во всех его модальностях, в то время как случаи тревоги — только со сформированным СЭВ и высоким ЭИ (табл. 3).

Значения коэффициентов корреляции с уровнем их статистической значимости представлены в табл. 4. Направление корреляции во всех парах переменных соответствовало ожидаемому. Возраст значимо не коррелировал со значениями HADS-D и HADS-A, а корреляция между РПД и HADS-D была на границе статистической значимости.

Для модели наличия актуального СЭВ максимальное количество пред-

Таблица 2. Описание количественных характеристик исследованных переменных
Table 2. Quantitative statistics of the investigated variables

Переменная	Среднее	Медиана	SD	Межквартильный размах	Размах	Нормальность (p)
HADS-A	7,19	7	3,97	[5; 10]	[0; 18]	0,029
HADS-D	7,49	8	3,57	[5; 10]	[0; 19]	0,031
ЭИ	18,88	18	9,13	[13; 25]	[0; 44]	0,153
ДП	8,63	8,5	5,44	[4; 12]	[0; 28]	0,001
РПД	33,48	33	6,35	[30; 38]	[17; 47]	0,358
Возраст	43,64	43	11,51	[35; 51]	[26; 81]	0,005

Таблица 3. Связь СЭВ и его симптомов со случаями депрессии и тревоги среди респондентов
Table 3. Association between burnout (and its symptoms) with cases of depression and anxiety among respondents

Группирующие характеристики	Значение признака	Значение HADS-D >7	Значение HADS-D ≤ 7	χ^2 (p)	Значение HADS-A >7	Значение HADS-A ≤ 7	χ^2 (p)
Наличие сформированного СЭВ, n (%)	Да Нет	25 (19,8) 39 (30,9)	8 (6,3) 54 (19,8)	0,002	23 (18,3) 31 (24,6)	10 (7,9) 62 (49,2)	$<0,001$
Наличие тяжелой формы СЭВ, n (%)	Да Нет	15 (11,9) 49 (38,9)	3 (2,4) 59 (46,8)	0,006	12 (9,5) 42 (33,3)	6 (4,8) 66 (52,4)	0,051
Высокий уровень ЭИ, n (%)	Да Нет	25 (19,8) 39 (30,9)	10 (7,9) 52 (41,3)	0,007	24 (19) 30 (23,8)	11 (8,7) 61 (48,4)	$<0,001$
Высокий уровень ДП, n (%)	Да Нет	39 (30,9) 25 (19,8)	6 (4,8) 56 (44,4)	$<0,001$	24 (19) 30 (23,8)	21 (16,7) 51 (40,5)	0,113
Высокий уровень РПД, n (%)	Да Нет	25 (19,8) 39 (30,9)	13 (10,3) 49 (38,9)	0,044	21 (16,7) 33 (26,2)	17 (13,5) 55 (43,5)	0,098

кторов ограничивалось тремя, для наличия тяжелой формы СЭВ — двумя, для наличия эмоционального выгорания в подшкалах ЭИ, ДП и РПД — четырьмя, пятью и четырьмя соответственно. Регрессионный анализ продемонстрировал, что шансы выявления СЭВ повышаются по мере увеличения значения HADS-A, а также при наличии критического уровня депрессии, при этом мужской пол выступал в качестве фактора превенции. Наличие тяжелой формы СЭВ предсказывалось сочетанными случаями тревоги и депрессии. Переменная «возраст» значимо снижала остаточный девианс этой модели, при этом ее влияние не достигало статистически значимого уровня. Наличие эмоционального выгорания в подшкале ЭИ объяснялось высоким баллом HADS-A и наличием критического уровня депрессии. Эмоциональное выгорание в дименсии ДП определялось в большей степени значением HADS-D, в меньшей степени — значением HADS-A. Наличие выгорания в подшкале РПД предсказывалось уровнем HADS-A и критическим значением депрессии, однако уровень объясняемой вариабельности в данной модели был самым низким ($C\text{-statistics}=0,687$). Кроме того, в отношении этой модели не выполнялось предположение о линейности связи предикторов и логита как визуально, так и формально. Детальное описание моделей множественной логистической регрессии представлено в табл. 5.

Обсуждение. Настоящее исследование продемонстрировало наличие нескольких вариантов клинической манифестации СЭВ, проявляющихся депрессивными, тревожными симптомами или их комбинацией.

Установлено, что сформированный СЭВ встречается у 26,2% психиатров. Наиболее полный систематический обзор, в котором изучалась общемировая распространенность СЭВ среди психиатров [25], установил, что при использовании MBI и аналогичных критериев наличия сформированного СЭВ его распространенность оказывается более высокой — 40,1%, а распространенность его тяжелой формы почти идентична (13,2 и 14,3%). Полученные результаты показывают, что СЭВ менее распространен среди российских психиатров, однако протекает у них более тяжело, чем у психиатров в других странах.

Настоящее исследование продемонстрировало, что хотя бы субклинические уровни депрессии и тревоги встречаются у 51,8 и 42,9% психиатров соответственно. A. Iacovides и соавт. [26] обнаружили, что субклинические формы депрессии часто выявляются у подверженных СЭВ лиц. Распространенность клинических форм депрессии

и тревоги составила 17,5 и 19% соответственно. Среди американских психиатров 42,8% респондентов обнаруживают депрессивные симптомы, при этом 16,1% — умеренной или тяжелой степени [27]. До 20,4% врачей-психиатров Германии [28] и от 26,7 до 33,2% их коллег из Китая [15, 29] обнаруживают клинически значимые симптомы депрессии. По результатам этих же исследований, клинически значимая тревога встречается у 24,1–25,4% специалистов. Согласно данным В.В. Новикова и соавт. [30], среди отечественных психиатров тревожные симптомы встречаются у 34,8%, а депрессивные — у 8,7%. Подобная разница может объясняться различными инструментами измерения этих состояний — в вышеуказанном исследовании использовались шкалы депрессии и тревоги Гамильтона.

Установлено, что наличие актуального СЭВ объясняется как тревожными, так и депрессивными симптомами, а его тяжелой формы — их сочетанием. Некоторые исследователи указывали на пересечение депрессивных расстройств и СЭВ на эмпирическом и концептуальном уровнях. Последнее объясняется существованием ряда общих симптомов, таких как усталость, трудности с выполнением работы, невозможность расслабиться и отдохнуть, нарушение концентрации [31]. Отчасти эта симптоматика пересекается с симптомами астении [32]. D.C. Glass и J.D. McKnight [33] предположили, что депрессия и СЭВ могут иметь общую этиологию, а эмпирически фиксируемая связь этих явлений обусловлена их конкурирующим развитием. Разные авторы сообщают, что сочетание депрессивных расстройств с СЭВ отмечается в 53–90% случаев [34, 35]. По сравнению с депрессией, связь эмоционального выгорания с тревожностью менее изучена [8], что, возможно, объясняется сложностью с выявлением тревожных состояний в общеврачебной практике в связи с неспецифичностью их психоэмоциональных и соматовегетативных проявлений [36]. В исследовании S.P. Vassilopoulos [37] участники с высоким уровнем социальной тревожности демонстрировали высокий уровень эмоционального выгорания. U.E. Maske и соавт. [38] установили, что 59% людей с СЭВ страдают тревожными расстройствами.

Корреляционный и регрессионный анализы обнаружили, что эмоциональное выгорание в дименсии ЭИ в большей степени предсказывается тревожными расстройствами, а в дименсии ДП — депрессивными. Связь тревоги с ЭИ подтверждается результатами ряда опубликованных работ [39, 40], а коэффициент корреляции между ними может составлять 0,472 [41]. Некоторые авторы предполагают, что ЭИ может повышать тревожность через нарушение способности преодоления стресса [31].

Корреляция между депрессией и СЭВ, по некоторым данным, составляет от 0,41 до 0,74 [8, 41]. По результатам проведенного исследования, в пределах данного интервала оказался коэффициент корреляции между ДП и HADS-D — 0,62. В модели, предсказывающей критический уровень ДП, отношение шансов (ОШ) для значения HADS-D было выше, чем для

Таблица 4. Корреляция между значениями подшкал HADS, MBI и возрастом

Table 4. Correlations between HADS and MBI scores and age

Показатель	HADS-D		HADS-A	
	коэффициент корреляции	p	коэффициент корреляции	p
ЭИ	0,24	0,007	0,59	<0,001
ДП	0,62	<0,001	0,21	0,019
РПД	-0,17	0,051	-0,19	0,025
Возраст	-0,14	0,112	0,15	0,090

значения HADS-A (1,66 и 1,25 соответственно). Некоторые ученые считают, что ДП ведет к депрессии посредством стимуляции социального выпадения и выученной беспомощности [42], другие ссылаются на теорию консервации ресурсов, согласно которой истощение внутренних ресурсов работника без должного их восполнения приводит к снижению эмоционального, когнитивного и физического реагирования на пациентов [11].

Неожиданным результатом оказалась более сильная связь депрессии с ДП, чем с ЭИ, что противоречит выводам некоторых публикаций [41, 43]. При этом сила связи ЭИ с депрессией в проведенном исследовании оказалась аналогичной той, что была выявлена, например, J.A. Korkeila и соавт. [44] на выборке психиатров в Финляндии. В нем ОШ наличия критического уровня ЭИ для предиктора «случай депрессии» составило 6,9, в то время как в настоящем исследовании — 5,36. Таким образом, клиническая манифестация СЭВ у отечественных психиатров отличается выраженной депрессивной симптоматикой.

В соответствии с результатами отечественных [45] и зарубежных публикаций [29], обнаруженная связь РПД с тревогой и депрессией оказалась наименее выраженной. Распространенным подходом является рассмотрение ЭИ и ДП в качестве основы СЭВ, а РПД — как возникающих на фоне ментального истощения и чувства отчуждения когнитивных искажений [46]. В таком случае РПД может возникать вместе с тревогой и депрессией, а не вызывать их, чем объясняется низкая предсказательная способность построенной модели.

Интерпретация результатов проведенного исследования должна производиться с учетом нескольких ограничений. Несмотря на выявление статистически значимой связи между эмоциональным выгоранием и симптомов тревожно-депрессивного спектра, кросс-секционный дизайн не позволяет однозначно установить направление причинно-следственных связей между ними. Еще одним ограничением является метод оценки изучаемых переменных. Уровни тревоги и депрессии оценивались исключительно по данным самоотчета с использованием опросника HADS и не верифицировались клиническими интервью на соответствие критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Несмотря на высокие чувствительность и специфичность HADS, существует вероятность неполного соответствия между данными шкалы и клиническим диагнозом.

Заключение. В данном исследовании впервые систематически описаны клинические проявления СЭВ у российских психиатров, выявлены его специфические связи с тревожными и депрессивными симптомами. Установлено, что развитие критически высокого ЭИ по большей части описывается тревожными симптомами;

Таблица 5. *Модели множественной логистической регрессии*

Table 5. *Multiple logistic regression models*

Предиктор	Estimate (S.E. HC3)	ОШ (95% ДИ)	(Wald) Z	p-value	VIF
<i>Overall BO</i>					
Intercept	-5,3892 (1,0546)		-5,1100	<0,001	
HADS-A	0,4130 (0,0838)	1,51 (1,30–1,82)	4,9283	<0,001	1,00
Случай Д	2,2852 (0,6794)	10,86 (3,47–41,43)	3,5107	<0,001	1,02
Мужской пол	-1,1218 (0,5342)	0,33 (0,10–0,95)	-2,1000	0,036	1,02
LRT=51,5 (<0,001) C-statistics=0,87 DW p=0,602 BT p=0,219					
<i>Severe BO</i>					
Intercept	-0,4961 (1,2082)		-0,4106	0,681	
Случай Д и Т	2,3999 (0,6139)	11,02 (3,63–36,76)	3,9091	<0,001	1,00
Возраст	-0,0511 (0,0281)	0,95 (0,90–1,00)	-1,8165	0,069	1,00
LRT=21,1 (<0,001) C-statistics=0,817 DW p=0,859 BT p=0,815					
<i>EE cat</i>					
Intercept	-4,8827 (0,8701)		-5,6119	<0,001	
HADS-A	0,3661 (0,0684)	1,44 (1,26–1,70)	5,3512	<0,001	1,00
Случай Д	1,6795 (0,5809)	5,36 (2,00–16,14)	2,8909	0,004	1,00
LRT=43,4 (<0,001) C-statistics=0,841 DW p=0,755 BT p=0,327					
<i>DP cat</i>					
Intercept	-6,3118 (1,2083)	-5,2238		<0,001	
HADS-D	0,5061 (0,1078)	1,66 (1,39–2,06)	4,6956	<0,001	1,00
HADS-A	0,2264 (0,0683)	1,25 (1,11–1,44)	3,3138	<0,001	1,00
LRT=55,8 (<0,001) C-statistics=0,873 DW p=0,189 BT p=0,848					
<i>PA cat</i>					
Intercept	-2,3477 (0,5784)	-4,0590		<0,001	
HADS-A	0,1299 (0,0592)	1,14 (1,03–1,27)	2,1947	0,028	1,00
Случай Д	0,9573 (0,4186)	2,60 (1,17–6,06)	2,2870	0,022	1,00
LRT=11,5 (0,003) C-statistics=0,687 DW p=0,981 BT p=0,009					

Примечание. BT p — уровень значимости теста Бокса—Тидвелла; C-statistics — площадь под ROC-кривой; DW p — уровень значимости теста Дарбина—Уотсона; LRT — значение теста отношения правдоподобия по сравнению с моделью без предикторов с уровнем статистической значимости; S.E. HC3 — устойчивые к гетероскедастичности стандартные ошибки; (Wald) Z — значение z-статистики критерия Вальда; случай Д — наличие критического уровня депрессии; случай Д и Т — наличие критических уровней депрессии и тревоги.

высокий уровень ДП — депрессивными; РПД существенно слабее связана с депрессивными и тревожными симптомами. Было выявлено, что наличие актуального СЭВ объясняется как тревожными, так и депрессивными проявлениями, а тяжелая форма СЭВ — их сочетанием. Результаты проведенного исследования могут быть полезны для ученых, занятых разработкой методов борьбы с СЭВ. Результаты опи-

сывают варианты развития эмоционального выгорания в категориях успешно купируемых клинических феноменов. Определение взаимосвязи и отношения эмоционального выгорания, тревоги и депрессии поможет избежать избыточного упрощения в вопросе обеспечения ментального благополучия психиатрических работников и, как следствие, повышения качества оказываемой ими помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dewa CS, Loong D, Bonato S, Trojanowski L. The relationship between physician burnout and quality of healthcare in terms of safety and acceptability: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Jun 21;7(6):e015141. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015141
2. Быков КВ, Медведев ВЭ. Влияние эмоционального выгорания врачей-психиатров на результаты оказываемой ими помощи. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):71-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-71-78
- Bykov KV, Medvedev VE. The impact of emotional burnout in psychiatrists on the outcomes of the care they provide. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):71-8 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-71-78
3. Freudenberger HJ. Staff burn-out. *J Soc Iss*. 1974;30(1):159-65. doi: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
4. Bianchi R, Schonfeld IS. Examining the evidence base for burnout. *Bull World Health Organ*. 2023 Oct 4;101(11):743-5. doi: 10.2471/BLT.23.289996
5. Зражевская ИА, Быков КВ, Топка ЭО и др. Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания. *Психиатрия*. 2020;18(4):127-38. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140
- Zrazhevskaya IA, Bykov KV, Topka EO, et al. The Evolution of Representations about the Syndrome of Emotional Burnout. *Psychiatry (Moscow)*. 2020;18(4):127-38 (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140
6. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1131-50. doi: 10.1001/jama.2018.12777
7. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout—depression overlap: A review. *Clin Psychol Rev*. 2015 Mar;36:28-41. doi: 10.1016/j.cpr.2015.01.004
8. Ryan E, Hore K, Power J, Jackson T. The relationship between physician burnout and depression, anxiety, suicidality and substance abuse: A mixed methods systematic review. *Front Public Health*. 2023 Mar 30;11:1133484. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133484
9. Han S, Shanafelt TD, Sinsky CA, et al. Estimating the attributable cost of physician burnout in the United States. *Ann Intern Med*. 2019 May 28;170(11):784-90. doi: 10.7326/M18-1422
10. Лозинская ЕИ, Лутова НБ, Ханько АВ, Жигулева АВ. Влияние синдрома выгорания врачей-психиатров на показатели терапевтического альянса у пациентов с психическими расстройствами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;(3):19-23. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22665493>
- Lozinskaya EI, Lutova NB, Hanko AV, Zhiguleva AV. The influence of the psychiatrists' burnout syndrome on the therapeutic alliance of psychotic patient. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014;(3):19-23 (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22665493>
11. Hobfoll SE, Freedy J. Conservation of resources: A general stress theory applied to burnout. In: *Professional Burnout: Recent Developments in Theory and Research*. Eds Schaufeli WB, Maslach C, Marek T. Philadelphia: Taylor and Francis; 1993. P. 115-33. ISBN 978-0-41578-615-7
12. Weber A, Jaekel-Reinhard A. Burnout syndrome: a disease of modern societies? *Occupat Med*. 2000 Sep 01;50(7):512-7. doi: 10.1093/occmed/50.7.512
13. Бойко ВВ. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других. Москва: Филин; 1996. 470 с. ISBN 5-900855-60-0
- Boyko VV. The energy of emotions in communication: a look at yourself and others. Moscow: Filin; 1996. 470 p. ISBN 5-900855-60-0 (In Russ.).
14. Петрова ЕВ, Семенова НВ, Алехин АН. Закономерности развития и особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер психиатрических учреждений. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2011;12(114):194-9. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17322598>
- Petrova EV, Semenova NV, Alekhin AN. Regular occurrence and characteristics of burnout syndrome among mental care staff. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2011;12(114):194-9 (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17322598>
15. Dong P, Lin X, Wu F, et al. Depression, anxiety, and burnout among psychiatrists during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Beijing, China. *BMC Psychiatry*. 2023 Jul 10;23(1):494. doi: 10.1186/s12888-023-04969-5
16. Tsai A, Moran S, Shoemaker R, Bradley J. Patient suicides in psychiatric residencies and post-vention responses: a national survey of psychiatry chief residents and program directors. *Acad Psychiatry*. 2012;36(1):34-8. doi: 10.1176/appi.ap.09100186
17. O'Connor K, Neff DM, Pitman S. Burnout in mental health professionals: A systematic review and meta-analysis of prevalence and determinants. *Eur Psychiatry*. 2018 Jun 26;53:74-99. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.06.003
18. Водопьянова НЕ, Старченкова ЕС. Синдром выгорания. 2-е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2008. 336 с. ISBN: 978-5-91180-891-4
- Vodopyanova NE, Starchenkova ES. Burnout syndrome. 2nd ed. St. Petersburg: Piter; 2008. 336 p. ISBN: 978-5-91180-891-4 (In Russ.).
19. Dyrbye LN, West CP, Shanafelt TD. Defining burnout as a dichotomous variable. *J Gen Intern Med*. 2009 Jan 06;24(3):440. doi: 10.1007/s11606-008-0876-6
20. Андрищенко АВ, Дробизhev МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11-8.
- Andryshchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. A comparative validation of the scale CES-D, BDI, HADS(d) in diagnosis of depressive disorders in general medical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(5):11-8 (In Russ.).
21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosomat Res*. 2002 Feb;52(2):69-77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3
23. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9. doi: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3
24. Long JS, Ervin LH. Using heteroscedasticity consistent standard errors in the linear regression model. *Am Stat*. 2000;54(3):217-24. doi: 10.1080/00031305.2000.10474549
25. Bykov KV, Zrazhevskaya IA, Topka EO, et al. Prevalence of burnout among psychia-

trists: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Jul 01;308:47-64. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.005

26. Iacovides A, Fountoulakis KN, Moysidou C, Ierodiakonou C. Burnout in nursing staff: is there a relationship between depression and burnout? *Int J Psychiatry Med.* 1999 Dec;29(4):421-33. doi: 10.2190/5YHH-4CVF-99M4-MJ28

27. Summers RF, Gorrindo T, Hwang S, et al. Well-being, burnout, and depression among North American psychiatrists: the state of our profession. *Am J Psychiatry.* 2020 Jul 14;177(10):955-64. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.1909090

28. Beschoner P, Von Wietersheim J, Jarczok MN, et al. Effort-reward-imbalance, burnout, and depression among psychiatrists 2006 and 2016-changes after a legislative intervention. *Front Psychiatry.* 2021 Apr 06;12:641912. doi: 10.3389/fpsy.2021.641912

29. Wang S, Gu M, Zhang S, et al. Unraveling the interconnectedness between physician burnout and symptoms of depression, anxiety, and stress: a network analysis among Chinese psychiatrists. *Front Public Health.* 2025 Jan 07;12:1493424. doi: 10.3389/fpubh.2024.1493424

30. Новиков ВВ, Новикова АМ, Петров ДС и др. Психические реакции врачей психиатров и наркологов на фоне пандемии COVID-19. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2021;29(4):844-7. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-844-847

Novikov VV, Novikova AM, Petrov DS, et al. The mental reactions of psychiatrists and narcologists against the background of COVID-19 pandemic. *The problems of social hygiene, public health and history of medicine.* 2021;29(4):844-7 (In Russ.). doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-844-847

31. Shirom A, Ezrachi Y. On the discriminant validity of burnout, depression and anxiety: A re-examination of the burnout measure. *Anxiety Stress Coping.* 2003;16(1):83-97. doi: 10.1080/1061580021000057059

32. Медведев ВЭ. Пациент с астенией в общей медицинской практике. *Терапия.* 2022;8(9):107-13. doi: 10.18565/therapy.2022.9.107-113

Medvedev VE. Patient with asthenia in general medical practice. *Therapy.* 2022;8(9):107-13 (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2022.9.107-113

33. Glass DC, McKnight JD. Perceived control, depressive symptomatology, and professional burnout: A review of the evidence. *Psychol Health.* 1996;11(1):23-48. doi: 10.1080/08870449608401975

34. Ahola K, Honkonen T, Isometsä E, et al. The relationship between job-related burnout and depressive disorders – results from the Finnish Health 2000 Study. *J Affect Disord.* 2005 Sep;88(1):55-62. doi: 10.1016/j.jad.2005.06.004

35. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is burnout a depressive disorder? A reexamination with special focus on atypical depression. *Int J Stress Manag.* 2014 Nov;21(4):307-24. doi: 10.1037/a0037906

36. Драпкина ОМ, Федин АИ, Дорофеева ОА и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(5):64-70. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280

Drapkina OM, Fedin AI, Dorofeeva OA, et al. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(5):64-70 (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280

37. Vassilopoulos SP. Job burnout and its relation to social anxiety in teachers of primary education. *Hellenic J Psychol.* 2012;9(1):18-44.

38. Maske UE, Riedel-Heller SG, Seiffert I, et al. Häufigkeit und psychiatrische Komorbiditäten von selbstberichteten diagnostiziertem Burnout-Syndrom. *Psychiatrische Praxis.* 2016;43(01):18-24. doi: 10.1055/s-0034-1387201

39. Ding Y, Qu J, Yu X, Wang S. The mediating effects of burnout on the relationship between

anxiety symptoms and occupational stress among community healthcare workers in China: a cross-sectional study. *PloS One.* 2014 Sep 11;9(9):e107130. doi: 10.1371/journal.pone.0107130

40. Turnipseed DL. Anxiety and burnout in the health care work environment. *Psychol Rep.* 1998 Apr;82(2):627-42. doi: 10.2466/pr0.1998.82.2.627

41. Koutsimani P, Montgomery A, Georganta K. The relationship between burnout, depression, and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2019 Mar 13;10:429219. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00284

42. Leiter MP, Clark D, Durup J. Distinct models of burnout and commitment among men and women in the military. *J Appl Behav Sci.* 1994 Mar;30(1):63-82. doi: 10.1177/0021886394301004

43. Verkuilen J, Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout–depression overlap: Exploratory structural equation modeling bifactor analysis and network analysis. *Assessment.* 2021 Mar 10;28(6):1583-600. doi: 10.1177/107319112091110

44. Korkeila JA, Töyry S, Kumpulainen K, et al. Burnout and self-perceived health among Finnish psychiatrists and child psychiatrists: a national survey. *Scand J Public Health.* 2003 Mar;31(2):85-91. doi: 10.1080/14034940210133880

45. Лукьянов ВВ, Васильева НГ. Сравнительное исследование методик измерения синдрома выгорания. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2011;(4):14-24. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17242716> Lukianov VV, Vasilieva NG. A comparative study of methods for measuring burnout syndrome. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2011;(4):14-24 (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17242716>

46. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Ann Rev Psychol.* 2001 Feb;52:397-422. doi: 10.1146/annurev.psych.52.1.397

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.08.2025 / 16.11.2025 / 17.11.2025

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.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Быков К.В. <https://orcid.org/0000-0003-3813-4330>

Предикторы ишемического инсульта у пациентов с аортальным стенозом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования



Минтулаев И.С.¹, Дёмин Д.А.¹, Кулеш А.А.^{2,3}, Энгиноев С.Т.^{1,4},
Рашидова Т.К.¹, Дёмина Е.В.¹, Шапошникова Е.И.^{1,4}

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ³ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь;

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

¹Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; ²Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

³Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ⁴Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Аортальный стеноз (АС), распространенность которого увеличивается с возрастом, повышает риск развития ишемического инсульта (ИИ), однако факторы риска развития церебральных ишемических событий до конца не установлены.

Цель исследования — оценить предикторы ИИ у пациентов с умеренным или тяжелым АС, что поможет определить группу высокого риска и оптимизировать профилактику инсульта.

Материал и методы. Ретроспективный обзор данных из госпитальной информационной системы для анализа «случай-контроль» был проведен в одном из федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии. Критерии включения: умеренный или тяжелый АС, возраст пациентов ≥ 18 лет. Критерии исключения: умеренный или тяжелый митральный стеноз, умеренная или тяжелая митральная недостаточность. Для определения предикторов ИИ использовалась логистическая регрессия. Отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для каждого из значимых факторов риска.

Результаты. В исследование включено 208 пациентов с АС (основную группу составил 51 пациент с анамнезом ИИ или транзиторной ишемической атаки). Медиана возраста пациентов — 68,0 [62,0; 72,0] года, доля мужчин — 53,8%. По данным многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы церебральных ишемических событий: мужской пол (ОШ 2,739; 95% ДИ 1,048–7,156; $p=0,040$), экстра-, интракраниальные стенозы $>50\%$ (ОШ 2,488; 95% ДИ 1,089–5,686; $p=0,031$), атеромы аорты (ОШ 5,947; 95% ДИ 1,179–29,994; $p=0,031$), результат шкалы CHA2DS2-VASc с увеличением на 1 балл (ОШ 4,030; 95% ДИ 1,912–8,499; $p<0,001$).

Заключение. Супракардиальный атеросклероз (экстра-, интракраниальный атеросклероз, атеромы аорты) выступает основным предиктором ИИ у пациентов с АС, что определяет необходимость его оценки для оптимизации лечения пациентов.

Ключевые слова: аортальный стеноз; инсульт; атеротромботический инсульт.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для цитирования: Минтулаев И.С., Дёмин Д.А., Кулеш А.А., Энгиноев С.Т., Рашидова Т.К., Дёмина Е.В., Шапошникова Е.И. Предикторы ишемического инсульта у пациентов с аортальным стенозом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):26–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-26-30>

Predictors of ischemic stroke in patients with aortic stenosis: results of a single-center retrospective study

Mintulaev I.S.¹, Demin D.A.¹, Kulesh A.A.^{2,3}, Enginoyev S.T.^{1,4}, Rashidova T.K.¹, Demina E.V.¹, Shaposhnikova E.I.^{1,4}

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan;

²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

³City Clinical Hospital Four, Perm; ⁴Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan

¹4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

³2, KIM St., Perm 614107, Russia; ⁴121, Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia

Aortic stenosis (AS), the prevalence of which increases with age, raises the risk of developing ischaemic stroke (IS), but the risk factors for cerebral ischemic events have not been fully established.

Objective: to evaluate IS predictors in patients with moderate or severe AS, which will help identify high-risk groups and optimise stroke prevention.

Material and methods. A retrospective review of data from the hospital information system for case-control analysis was conducted at one of the Federal Centers for Cardiovascular Surgery. Inclusion criteria: moderate or severe AS, patient age ≥ 18 years. Exclusion criteria: moderate or severe mitral stenosis, moderate or severe mitral regurgitation. Logistic regression was used to determine IS predictors. Odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated for each of the significant risk factors.

Results. The study included 208 patients with AS (the main group consisted of 51 patients with a history of IS or transient ischemic attack). The median age of patients was 68 [62.0; 72.0] years, the proportion of men was 53.8%. According to the multivariate analysis, the following predictors of cerebral ischemic events were identified: male gender (OR 2.739; 95% CI 1.048–7.156, $p=0.040$), extra-, intracranial stenosis >50% (OR 2.488; 95% CI 1.089–5.686, $p=0.031$), aortic arch atheromas (OR 5.947; 95% CI 1.179–29.994, $p=0.031$), the result of the CHA₂DS₂-VASc scale with an increase of 1 point (OR 4.030; 95% CI 1.912–8.499, $p<0.001$).

Conclusion. Supra-cardiac atherosclerosis (extra- and intracranial atherosclerosis, aortic atheromas) is the main predictor of IS in patients with AS, which determines the need for its assessment in order to optimise patient treatment.

Keywords: aortic stenosis; stroke; atherothrombotic stroke.

Contact: Alexey Alexandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For citation: Mintulaev IS, Demin DA, Kulesh AA, Enginoyev ST, Rashidova TK, Demina EV, Shaposhnikova EI. Predictors of ischemic stroke in patients with aortic stenosis: results of a single-center retrospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):26–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-26-30>

Ишемический инсульт (ИИ) имеет широкий спектр кардиоэмболических причин, не ограничивающийся фибрилляцией предсердий (ФП) [1, 2]. Вторым по частоте источником кардиоэмболии является клапанная патология, при этом если такие вальвулярные поражения, как инфекционный эндокардит, протезированные клапаны или ревматический митральный стеноз, демонстрируют сильную ассоциацию с ИИ, то роль аортального стеноза (АС) окончательно не раскрыта [3]. При этом число пациентов с дегенеративным (кальцифицирующим) АС значительно увеличивается за счет старения населения, так как заболевание имеет возраст-зависимый экспоненциальный рост распространенности: его частота в группе 50–59 лет составляет 0,2%, 60–69 лет – 1,3%, 70–79 лет – 3,9% и 80–89 лет – 9,8% [4]. Согласно метаанализу R.L. Osnabrugge и соавт. [5], включающему почти 10 тыс. пациентов, каждый десятый пожилой (старше 75 лет) пациент имеет АС (тяжелый стеноз – 3,4%). В условиях растущей распространенности АС и увеличения его потенциальной роли в развитии инсульта необходимо знать предикторы церебральных осложнений, что позволит оптимизировать диагностические и профилактические стратегии.

Цель исследования – оценить предикторы ИИ у пациентов с умеренным или тяжелым АС, что поможет определить группу высокого риска и оптимизировать профилактику инсульта.

Материал и методы. В ретроспективное исследование «случай-контроль» включено 208 пациентов (51 из них – с анамнезом церебральных ишемических событий) с дегенеративным АС, проходивших обследование и лечение в ФГБУ ФЦССХ (Астрахань) с января 2019 г. по октябрь 2024 г.

Критерии включения: умеренный или тяжелый АС, возраст пациентов ≥18 лет.

Критерии не включения: умеренный или тяжелый митральный стеноз, умеренная или тяжелая митральная недостаточность. Пациенты со значимой патологией митрального клапана не включались в исследование, так как это существенно повышало бы роль ФП как основной причины церебральной эмболии.

По причине не включения пациентов с митральным стенозом все случаи АС были представлены дегенеративной формой заболевания, так как ревматический АС ассоциируется с поражением митрального клапана. Демографические параметры, коморбидность, физикальные, эхокардиогра-

фические и нейровизуализационные показатели были получены из госпитальной информационной системы. Расчет оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc был произведен для всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия ФП, при этом в группе пациентов с инсультом в анамнезе 2 балла за церебральный инфаркт не учитывались (оценка «доинсультного» статуса).

Эхокардиография (ЭхоКГ). Результаты трансторакальной ЭхоКГ (аппараты Phillips iE33, Phillips Affiniti 70, Phillips Epiq 5) были доступны у всех пациентов (в 179 случаях также были получены данные чреспищеводной ЭхоКГ, так как большинство пациентов прошли кардиохирургическое лечение). Проводилась оценка аортального клапана (с расчетом максимальной скорости потока, среднего и максимального градиента давления, площади открытия, степени кальциноза, а также морфологии – трех- или двустворчатый клапан), функции левого желудочка (фракция выброса по Simpson), размера левого предсердия (индекс объема).

Нейроангиовизуализация. У пациентов с ИИ были доступны данные компьютерной (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (включая исследования, выполненные по месту первичного обращения). В ФГБУ ФЦССХ МРТ головного мозга проводилась на томографе Siemens Magnetom Avanto 1,5 T. Сосудистая визуализация была представлена дуплексным сканированием, КТ-ангиографией от восходящей аорты до вертекса (томограф Siemens SOMATOM Definition Edge 128 или Siemens SOMATOM Sensation 64) или время-пролетной МР-ангиографией (Time-of-Flight, TOF). Для диагностики атером аорты использовались данные чреспищеводной/эпиаортальной ЭхоКГ или КТ-ангиографии.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26, Jamovi (Version 1.6.9). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В рамках описательной статистики рассчитывались медиана и межквартильный размах (Ме [25-й; 75-й перцентили]). 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю проводилось по t-критерию Стьюдента (нормальное распределение при условии равенства дисперсий) или U-критерию Манна–Уитни (распределение, отличное от нормального). Сравнение процентных долей

при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Построение прогностической модели развития ИИ выполнялось при помощи метода логистической регрессии с количественной мерой эффекта в виде отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейна—Энскомба. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-демографические и эхокардиографические характеристики пациентов с АС

Table 1. Clinical, demographic and echocardiographic characteristics of patients with AS

Показатель	Общая группа (n=208)	Пациенты без ИИ/ТИА (n=157)	Пациенты с ИИ/ТИА (n=51)	p-value
Возраст пациентов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	68 [62,0; 72,0]	67,0 [61,0; 72,0]	69,00 [66,0; 73,0]	0,048
Мужской пол, n (%)	112 (53,8)	82 (52,2)	30 (58,8)	0,412
АГ, n (%)	193 (92,8)	142 (90,4)	51 (100,0)	0,022
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда), n (%)	115 (55,3)	77 (49,0)	38 (74,5)	0,001
ФП, n (%)	87 (41,8)	63 (40,1)	24 (47,1)	0,383
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (экстра-, интракраниальные стенозы >50%), n (%)	75 (36,1)	42 (26,8)	33 (64,7)	<0,001
Атеромы аорты, n (%)	10 (4,8)	3 (1,9)	7 (13,7)	0,002
СД, n (%)	51 (24,5)	32 (20,4)	19 (37,3)	0,028
Ожирение (ИМТ ≥ 30), n (%)	113 (54,3)	86 (54,8)	27 (52,9)	0,819
CHA ₂ DS ₂ -VASc*, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,00 [3,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [4,00; 5,50]	<0,001
Двустворчатый АК, n (%)	36 (17,3)	33 (21,0)	3 (5,9)	0,013
Кальциноз АК 3-й степени, n (%)	153 (73,6)	120 (76,4)	33 (64,7)	0,074
Градиент, средний, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [31,75; 53,00]	43,00 [33,00; 55,00]	38,00 [19,50; 47,00]	0,003
Площадь открытия АК, см ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,80 [0,70; 1,10]	0,80 [0,60; 1,00]	1,00 [0,70; 1,20]	0,016
Скорость потока на АК, максимальная, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,20 [3,70; 4,70]	4,20 [3,90; 4,70]	4,00 [2,80; 4,60]	0,011
Фракция выброса левого желудочка (Simpson), %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,00 [52,00; 60,00]	56,00 [53,00; 60,00]	54,00 [50,00; 59,00]	0,158
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,45 [30,77; 44,78]	36,00 [30,70; 43,70]	38,80 [32,25; 48,80]	0,080

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; АК — аортальный клапан.

*В шкале CHA₂DS₂-VASc в группе пациентов с инсультом в анамнезе 2 балла за церебральный инфаркт не учитывались.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 68,0 [62,0; 72,0] года, доля мужчин — 53,8%. Основные клинико-демографические параметры и эхокардиографические характеристики АС представлены в табл. 1.

Пациенты с ИИ в анамнезе были старше, чаще имели АГ, СД и атеросклероз с поражением брахиоцефальных, коронарных артерий, а также аорты. Пациенты с инсультом имели более высокий показатель шкалы CHA₂DS₂-VASc как кумулятивной оценки сердечно-сосудистого профиля, при этом в группе пациентов с ИИ не учитывались 2 балла

за перенесенный инсульт. У пациентов с анамнезом церебральных ишемических событий не было выявлено признаков более тяжелого АС и реже наблюдался двустворчатый аортальный клапан.

Данные однофакторного и многофакторного анализа для выявления предикторов ИИ представлены в табл. 2. По данным многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы церебральных ишемических событий: мужской пол (ОШ 2,739; 95% ДИ 1,048–7,156; $p=0,040$), экстра-, интракраниальные стенозы >50% (ОШ 2,488; 95% ДИ 1,089–5,686; $p=0,031$), атеромы аорты (ОШ 5,947; 95% ДИ 1,179–29,994; $p=0,031$), результат шкалы CHA₂DS₂-VASc с увеличением на 1 балл (ОШ 4,030; 95% ДИ 1,912–8,499; $p<0,001$). Пациенты с ФП и инсультом в анамнезе имели более высокий показатель CHA₂DS₂-VASc без учета 2 баллов за инсульт по сравнению с пациентами без церебральных ишемических событий (5,00 [4,00; 5,25] против 4,00 [3,00; 5,00]; $p=0,016$) и более высокое значение индекса объема левого предсердия с погранично значимым уровнем различий (47,10 [36,28; 58,25] против 38,70 [33,80; 50,00]; $p=0,084$).

Обсуждение. Возраст-зависимые заболевания требуют внимательного изучения, так как постарение населения выводит эти нозологии в разряд приоритетных. Будучи самой частой клапанной патологией у пожилых, АС как причина инсульта игнорируется, при этом современные нейроэпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске ИИ. Так, в датском ретроспективном когортном исследовании (873 373 человек, средний возраст — 77 лет, у 9,1% — АС) частота заболеваемости ИИ составила 30,4 на 1000 пациенто-лет в группе АС и 13,3 на 1000 пациенто-лет в группе контроля (повышение риска в 1,3 раза) [6].

Таблица 2. *Предикторы ИИ у пациентов с АС*
Table 2. *Predictors of IS in patients with AS*

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст	1,044 (1,003–1,085)	0,033		
Мужской пол	1,307 (0,689–2,477)	0,412	2,739 (1,048–7,156)	0,040
СД	2,319 (1,166–4,614)	0,017		
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (экстра-, интракраниальные стенозы >50%)	5,020 (2,557–9,855)	<0,001	2,488 (1,089–5,686)	0,031
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда)	3,037 (1,504–6,135)	0,002		
Атеромы аорты	8,167 (2,028–32,884)	0,003	5,947 (1,179–29,994)	0,031
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,138 (1,548–2,954)	<0,001	4,030 (1,912–8,499)	<0,001

В реализации своего ишемического потенциала АС действует по опосредованным механизмам. Возникая из-за накопления липидов и кальциноза (дегенеративный тип АС, наблюдаемый у четырех из пяти пациентов), он имеет общий этиологический знаменатель с атеросклерозом, включая АГ, СД, дислипидемию, курение, мужской пол, хроническую болезнь почек и пожилой возраст [7–9]. Таким образом, ИИ может возникать из-за супракардиального атеросклероза (экстра-, интракраниальный атеросклероз, атеромы аорты), что было продемонстрировано в нашем исследовании. Основные предикторы ИИ были связаны с риском атеротромботического подтипа инсульта — мужской пол (ОШ 2,7), экстра-, интракраниальные стенозы (ОШ 2,5), атеромы аорты (ОШ 5,9). Предиктором ИИ также был результат шкалы CHA₂DS₂-VASc с увеличением на 1 балл (ОШ 4,0). Это может быть связано с тем, что шкала содержит ряд связанных с атеросклерозом позиций (возраст, сосудистые заболевания, СД и АГ, а также сердечная недостаточность, основной этиологией которой является ИБС). Так, по данным регистра APPROACH (2014) ранее была показана прогностическая ценность шкалы CHA₂DS₂-VASc в отношении развития инсульта у пациентов с коронарным атеросклерозом без наличия ФП, что подчеркивает универсальность данного инструмента для оценки общего сердечно-сосудистого бремени [10].

АС предрасполагает к развитию ФП, так как в результате обструкции клапана происходят повышение давления в левых камерах сердца, их объемная перегрузка и ремоде-

лирование, при этом дилатация и фиброз левого предсердия способствуют развитию предсердных аритмий [11–13]. Однако в нашем исследовании частота ФП (наблюдалась в двух из пяти случаев АС) в группе пациентов с ИИ и без перенесенного инсульта не различалась — 47,1% против 40,1%, соответственно (p=0,383), что может быть связано с небольшим объемом выборки.

Мы не выявили связи тяжести АС с повышением риска ИИ, что соответствует ранее проведенному исследованию F.Q. Goh и соавт. [14]. При этом в исследовании Tromso (2013) АС был независимым фактором риска ИИ даже при легкой или умеренной степени стеноза [4]. Эти наблюдения могут объясняться тем, что прогрессирование клапанной патологии и экстра-, интракраниального атеросклероза имеет разную (и нелиней-

ную) скорость, что подчеркивает роль ранней сосудистой визуализации при дегенеративном АС. Также важно отметить, что в группе пациентов с ИИ реже наблюдался двустворчатый аортальный клапан, так как его клиническая манифестация происходит в более молодом возрасте, опережая развитие системного атеросклероза.

К другим потенциальным причинам ИИ у пациентов с АС относятся церебральная микроангиопатия, приводящая к лакунарным инфарктам (в нашем исследовании отмечена высокая распространенность АГ и СД — основных факторов риска микроангиопатии), инфекционный эндокардит (наблюдается редко, АС выступает его предрасполагающим фактором), а также прямая кальциевая эмболизация (описаны единичные случаи) [6, 15].

Таким образом, АС, который является «не просто механической проблемой, ограниченной створками клапана, а системным заболеванием» (Catherine Otto) [16], имеет связанные с атеросклерозом предикторы инсульта, что должно учитываться при планировании диагностических и профилактических мероприятий, обосновывая необходимость сосудистой визуализации.

Ограничения исследования. Основными ограничениями данного исследования являются ретроспективный характер анализа данных и небольшой размер выборки.

Заключение. Супракардиальный атеросклероз (экстра-, интракраниальный атеросклероз, атеромы аорты) выступает основным предиктором ИИ у пациентов с АС, что определяет необходимость его оценки для оптимизации лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):4–13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

Fonyakin AV, Geraskina LA. Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):4–13 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

2. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792–9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153

- Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792-9 (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153
3. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97. doi: 10.1002/ana.20617
 4. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart*. 2013 Mar;99(6):396-400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265
 5. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
 6. Andreasen C, Gislason GH, Kober L, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Individuals With and Without Aortic Valve Stenosis: A Danish Retrospective Cohort Study. *Stroke*. 2020 May;51(5):1364-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028389
 7. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:27. doi: 10.1186/1476-7120-4-27
 8. Branch KR, O'Brien KD, Otto CM. Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:111-7. doi: 10.1007/s11886-002-0022-8
 9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-4. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3
 10. Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, et al. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart*. 2014;100(19):1524-30. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305303
 11. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935
 12. Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, et al. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: a population-based study. *Stroke*. 2000;31:2628-35. doi: 10.1161/01.str.31.11.2628
 13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
 14. Goh FQ, Sia CH, Tan BYQ, et al. Characteristics and outcomes of aortic stenosis patients with and without stroke. *Eur Heart J*. 2023;44:ehac779.069. doi: 10.1093/eurheartj/ehac779.069
 15. Oliveira-Filho J, Massaro AR, Yamamoto F, et al. Stroke as the first manifestation of calcific aortic stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Sep-Oct;10(5):413-6. doi: 10.1159/000016099
 16. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis — from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMr1313875

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

06.09.2025 / 01.12.2025 / 02.12.2025

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.

Минтулаев И.С. <https://orcid.org/0009-0000-6855-3160>

Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Энгиноев С.Т. <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>

Рашидова Т.К. <https://orcid.org/0000-0002-6857-0830>

Дёмина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7097-296X>

Шапошникова Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9065-1189>



Эффективность применения белкового модуля «Фрезубин Протеин» в комплексной программе реабилитационных мероприятий второго уровня у пациентов с ишемическим инсультом: проспективное одноцентровое клиническое исследование

Силкин В.В.^{1,2}, Ершов В.И.^{1,2}, Соболева Н.Н.², Небогина М.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;

²ГАОУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова», Оренбург

¹Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6; ²Россия, 446000, Оренбург, просп. Победы, 140В

Цель исследования — оценка эффективности применения белкового модуля «Фрезубин Протеин» в комплексной программе реабилитации второго уровня у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное клиническое исследование с участием 45 пациентов (21 в основной группе и 24 в контрольной группе) в возрасте 45–90 лет в период с 14 до 35 дней с момента ИИ. Пациенты основной группы получали в дополнение к стандартному рациону смесь «Фрезубин Протеин» в течение 12 дней. Оценивали реабилитационные индексы, показатели нутритивного статуса и мышечной силы на 1-е и 12-е сутки исследования.

Результаты. Установлено положительное влияние высокобелковой диеты на индекс повседневной активности Бартел ($p=0,0117$), динамику мышечной силы на стороне пареза ($p=0,0175$) и на интактной стороне ($p=0,0365$), на абсолютное значение лимфоцитов периферической крови ($p=0,0368$). В основной группе отмечены статистически значимые отличия от контрольной группы. Не выявлено неблагоприятных эффектов применения белкового модуля.

Заключение. Применение белкового модуля «Фрезубин Протеин» в качестве дополнительного питания у пациентов с ИИ на втором этапе реабилитации способствует улучшению показателей повседневной активности и динамики повышения мышечной силы. Результаты исследования подтверждают целесообразность использования высокобелковой диеты в комплексной программе реабилитации пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реабилитация; нутритивная поддержка; сывороточный протеин; белковый модуль; белково-энергетическая недостаточность.

Контакты: Виктор Владимирович Силкин; v.silkin95@mail.ru

Для цитирования: Силкин В.В., Ершов В.И., Соболева Н.Н., Небогина М.В. Эффективность применения белкового модуля «Фрезубин Протеин» в комплексной программе реабилитационных мероприятий второго уровня у пациентов с ишемическим инсультом: проспективное одноцентровое клиническое исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):31–36. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-31-36>

The effectiveness of using the “Fresubin Protein” protein module in a comprehensive programme of second-level rehabilitation measures in patients with ischemic stroke: a prospective single-center clinical study

Silkin V.V.^{1,2}, Ershov V.I.^{1,2}, Soboleva N.N.², Nebogina M.V.¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg;

¹6, Sovetskaya St., 460000 Orenburg, Russia; ²140V, Pobedy Prosp., 446000, Orenburg, Russia

Objective: Evaluation of the effectiveness of the “Fresubin Protein” module in a comprehensive second-level rehabilitation programme for patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. A single-center prospective clinical study was conducted involving 45 patients (21 in the main group and 24 in the control group) aged 45–90 years between 14 and 35 days after IS. Patients in the main group received “Fresubin Protein” in addition to their standard diet for 12 days. Rehabilitation indices, nutritional status indicators and muscle strength were assessed on the 1st and 12th days of the study.

Results. A positive effect of a high-protein diet on the Barthel Index of daily activity ($p=0.0117$), muscle strength dynamics on the paresis side ($p=0.0175$) and on the intact side ($p=0.0365$), and on the absolute value of peripheral blood lymphocytes ($p=0.0368$) was noted. Statistically significant differences from the control group were noted in the main group. No adverse effects of protein module use were identified.

Conclusion. The use of the “Fresubin Protein” module as a nutritional supplement in patients with IS during the second stage of rehabilitation contributes to improved daily activity levels and increased muscle strength. The results of the study confirm the advisability of using a high-protein diet in a comprehensive rehabilitation programme for patients with IS.

Keywords: ischemic stroke; rehabilitation; nutritional support; serum protein; protein module; protein-energy malnutrition.

Contacts: Viktor Vladimirovich Silkin; v.silkin95@mail.ru

For citation: Silkin VV, Ershov VI, Soboleva NN, Nebogina MV. The effectiveness of using the “Fresubin Protein” protein module in a comprehensive programme of second-level rehabilitation measures in patients with ischemic stroke: a prospective single-center clinical study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):31–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-31-36>

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является распространенным состоянием у пациентов с инсультом. Недостаточность питания у данной группы пациентов может достигать 61% [1]. По данным отечественного протокола RETAS, БЭН встречалась у 37,15% пациентов с инсультом, а гипопроteinемия и гипоальбуминемия — у 28,58% [2–4]. У пациентов нейрореанимационного профиля БЭН имеет свои особенности. Основной причиной дефицита белка, энергии и жидкости являются потери через трахеобронхиальную систему при осуществлении респираторной поддержки. У некоторых больных также наблюдается повышенный катаболизм. Кроме того, имеют значение неполное восполнение потерь по объективным и субъективным причинам и дисфагия. Хорошо известно, что недостаточность питания ассоциирована с ростом летальности, увеличением длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и риском инфекционных осложнений [2, 3].

Крайне важно, что недостаточность питания прогрессирует по ходу лечения пациентов с инсультом и остается актуальной на этапах реабилитации [5], где формируются дополнительные факторы риска недостаточности питания, менее значимые в остром периоде заболевания (деменция, нарушение пищевого поведения, невозможность самостоятельно принимать пищу вследствие неврологического дефицита, депрессия). У ряда пациентов значительную негативную роль играет дисфагия [6]. Было показано, что отсутствие БЭН у пациентов с инсультом в сопоставимых по тяжести группах связано с большей вероятностью позитивного исхода (GOS 4 и 5), чем у пациентов с признаками БЭН ($p=0,000002$) [3]. Таким образом, недостаточность питания влияет на процессы в центральной нервной системе, исход заболевания и реабилитационный потенциал [7].

Согласно международным рекомендациям, для нутритивной поддержки пациентов после инсульта в качестве продукта первой линии целесообразно использовать полимерные гипернитрогенные смеси с умеренным содержанием небелковых калорий. Вместе с тем данные об эффективности применения больших доз белка являются противоречивыми [8–10]. Исключение составляют пациенты с саркопенией [4, 11].

При этом работ по изучению эффективности питания, обогащенного белком, на течение реабилитационного процесса недостаточно, что и определяет актуальность настоящего протокола.

Цель исследования — изучить эффективность белкового модуля «Фрезубин Протеин», применяемого в качестве дополнительного питания при ведении пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на втором этапе реабилитации.

Материал и методы. Одноцентровое проспективное клиническое исследование выполнено в период с 24 марта по 31 августа 2025 г. в стационарном отделении медицин-

ской реабилитации взрослых для пациентов с нарушением функции центральной нервной системы Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова (Оренбург). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета (протокол №354 от 19.03.2025), включение пациентов в исследование осуществлялось на условиях добровольного информированного согласия.

Критерии включения: подтвержденный ИИ (не позже 35 сут с момента развития), возраст 45–90 лет, высокий риск недостаточности питания [оценка по Nutrition Risk Screening (NRS, 2002) ≥ 3 баллов], БЭН легкой и среднетяжелой степени, оценка по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) от 4 до 5 баллов.

Критерии не включения: геморрагическая трансформация, энтертерэктомия, декомпрессивная трепанация черепа, дисфагия тяжелой степени, БЭН тяжелой степени, наличие острого инфекционно-воспалительного заболевания, системные воспалительные заболевания, беременность и послеродовой период, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы III–IV класса по классификации New York Heart Association (NYHA), хроническая болезнь почек С 4–5, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью, непереносимость компонентов смеси «Фрезубин Протеин», отказ от участия в исследовании.

В исследование последовательно включены 45 пациентов с ИИ на втором этапе реабилитации, разделенных на две группы: основную группу ($n=21$) и группу контроля ($n=24$). При формировании групп два пациента были переведены из основной группы в группу контроля в связи с отказом от приема белкового модуля.

Все пациенты получали больничный стол с обеспечением потребностей в энергии и белке для пациента, находящегося на этапе реабилитации, соответствующий энергетической потребности 25 ккал/кг/сут, потребности в белке из расчета в 0,8–0,9 г/кг/сут.

Пациенты основной группы получали в дополнение к стандартному рациону 24–45 г смеси «Фрезубин Протеин» (5–9 ложек по 5,2 г сыровоточного белка в день в два три приема) в течение 12 дней в соответствии с дополнительной потребностью в белке исходя из массы тела пациента (целевой показатель потребности белка — 1,2 г/кг массы тела в сутки). Для каждого пациента необходимая масса протеинового модуля была рассчитана индивидуально. Пациенты группы контроля получали стандартный рацион питания без добавления смеси «Фрезубин Протеин» в течение 12 дней пребывания в реабилитационном отделении.

Пациентам обеих групп выполняли стандартизированную терапию ИИ и реабилитационные мероприятия на основе клинических рекомендаций, порядка и стандартов оказания помощи пациентам с ИИ.

На 1-е и 12-е сутки пребывания пациента в реабилитационном отделении исследованы ряд показателей: масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и дефицит массы тела; уровень общего белка плазмы; абсолютное значение лимфоцитов крови; индекс Бартел; индекс Ривермид; сила паретичной руки в баллах по Шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (Medical Research Council Weakness Scale, MRC); результаты двусторонней кистевой динамометрии; оценка неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); инвалидизация по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS).

Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS Statistics 22 (IBM, США). Оценка нормальности данных выполнена с использованием D-критерия Колмогорова–Смирнова и W-критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные непараметрические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Ме [25-й; 75-й перцентили]), категориальные данные — в виде абсолютного количества и процентов (n, %). Для определения значимости различий применяли U-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Первичные конечные точки: динамика реабилитационных индексов и показателей мышечной силы для пациентов из группы контроля и основной группы. Вторичные конечные точки: динамика показателей нутритивного статуса (уровней общего белка, массы тела, лимфоцитов) для пациентов из группы контроля и основной группы.

Результаты. Исходная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по половому составу, возрасту, локализации очага ИИ, соотношению первичных и повторных инсультов и патогенетических подтипов. В обеих группах по частоте преобладали первичные полусферные инсульты, несколько выше была частота атеротромботического и неопределенного подтипов ИИ.

Показатели реабилитационных шкал, неврологического дефицита, мышечной силы, общего белка, массы

тела и абсолютного числа лимфоцитов в крови на 1-е сутки (табл. 2, рис. 1) статистически значимо не различались в исследуемых группах. При этом на 12-е сутки реабилитацион-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1. Characteristics of the studied patient groups

Параметр	Основная группа (n=21)	Группа контроля (n=24)	P
Пол, n (%): мужчины женщины	12 (57,14) 9 (42,85)	12 (50) 12 (50)	0,6318
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67 [64; 71]	71,5 [64,5; 75,5]	0,1564
Артериальный бассейн ИИ, n (%): вертебробазилярный бассейн левая средняя мозговая артерия правая средняя мозговая артерия	3 (14,28) 7 (33,33) 11 (52,38)	2 (8,33) 14 (58,33) 8 (33,33)	0,2442
Первичный ИИ, n (%)	17 (80,95)	19 (79,16)	0,8812
Повторный ИИ, n (%)	4 (19,04)	5 (20,83)	0,8812
Подтип ИИ, n (%): атеротромботический кардиоэмболический лакунарный неуточненный	7 (33,33) 3 (14,28) 0 11 (52,38)	10 (41,66) 4 (16,66) 1 (4,166) 9 (37,5)	0,6414

Таблица 2. Динамика показателей реабилитационных шкал, мышечной силы и нутритивного статуса у пациентов исследуемых групп на 1-е и 12-е сутки, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Indicators and dynamics of rehabilitation scales, muscle strength and nutritional status in patients of the studied groups on days 1st and 12th, Ме [25th; 75th percentiles]

Параметр	Основная группа (n=21)	Группа контроля (n=24)	P
1-е сутки			
ШПМ, баллы	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,9372
NIHSS, баллы	8 [7; 10]	9 [8; 10]	0,2173
mRS, баллы	4 [4; 4]	4 [4; 5]	0,5058
Индекс Бартел, баллы	10 [8; 10]	9 [7; 10]	0,2173
Индекс Ривермид, баллы	5 [3; 6]	5 [3; 6]	0,9372
Сила руки по MRC на стороне пареза, баллы	2 [0; 4]	2 [0; 3,5]	0,9014
Кистевая динамометрия на стороне пареза, даН	0 [0; 5]	0 [0; 6]	0,9551
Кистевая динамометрия на интактной стороне, даН	15 [4; 25]	7 [4; 15,5]	0,2829
Общий белок, г/л	68,7 [66,4; 71,3]	66,6 [64,45; 70,05]	0,2440
Масса тела, кг	88 [71; 96]	79 [67,5; 87]	0,2007
ИМТ, кг/м ²	30,1 [26,7; 32,7]	28,2 [24,8; 32,1]	0,6280

Продолжение табл. 2
Continuing of table 2

Параметр	Основная группа (n=21)	Группа контроля (n=24)	p
Фактическая масса тела / расчетная масса тела, %	134,8 [116,3; 145]	124,1 [110,0; 140,0]	0,5352
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,04 [1,73; 2,34]	1,89 [1,505; 2,6]	0,6121
<i>12-е сутки</i>			
ШПМ, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,8659
NIHSS, баллы	6 [6; 8]	7 [6; 8]	0,3604
mRS, баллы	4 [3; 4]	4 [3,5; 4,5]	0,5058
Индекс Бартел, баллы	12 [10; 13]	10 [8; 11,5]	0,0117
Индекс Ривермид, баллы	6 [4; 7]	5,5 [4; 7]	0,8130
Сила руки по MRC на стороне пареза, баллы	3 [1; 4]	2 [1,5; 4]	0,5807
Кистевая динамометрия на стороне пареза, даН	2 [1; 7]	1 [1; 8]	0,4915
Кистевая динамометрия на интактной стороне, даН	20 [8; 35]	9,5 [6,5; 18,5]	0,0702
Общий белок, г/л	70,3 [65,5; 75,1]	68,3 [62,4; 70,6]	0,1434
Масса тела, кг	87 [72; 95]	78 [66,5; 86,5]	0,1928
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	29,6 [26,3; 32]	27,8 [24,5; 31,9]	0,6441
Фактическая масса тела / расчетная масса тела, %	130,5 [115,3; 140,7]	122,5 [108,2; 139,3]	0,6441
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,23 [1,9; 2,5]	1,9 [1,6; 2,3]	0,0368
<i>Динамика с 1-х по 12-е сутки</i>			
Динамика ШПМ, баллы	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]	0,8836
Динамика NIHSS, баллы	-2 [-2; -1]	-2 [-2; -1]	0,3257
Динамика mRS, баллы	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]	0,6441
Динамика индекса Бартел, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,0458
Динамика индекса Ривермид, баллы	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,9551
Динамика силы руки по MRC на стороне пареза, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,4100
Динамика кистевой динамометрии на стороне пареза, даН	2 [1; 3]	1 [0; 2]	0,0365
Динамика кистевой динамометрии на интактной стороне, даН	4 [3; 5]	2 [2; 3]	0,0175
Динамика общего белка, г/л	1,4 [0,2; 2,9]	0,5 [-1,3; 2,6]	0,2533
Динамика массы тела, кг	-1 [-2; -1]	-1 [-1; -1]	0,6280
Динамика ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,4 [-0,7; -0,3]	-0,4 [-0,5; -0,3]	1,0000
Динамика фактической массы тела / расчетной массы тела, %	-1,6 [-3; -1,3]	-1,7 [-1,8; -1,5]	1,0000
Динамика лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,1 [0; 0,4]	0 [-0,2; 0,2]	0,0540

ных мероприятий в основной группе наблюдали статистически более высокое значение индекса Бартел ($p=0,0117$; рис. 2) и абсолютного количества лимфоцитов периферической крови ($p=0,0368$) в сравнении с контрольной группой.

Динамику снижения NIHSS, роста индекса Ривермид, роста силы руки на стороне пареза, а также кистевой динамометрии с обеих сторон наблюдали в обеих группах, при этом важно, что в основной группе в сравнении с контрольной группой статистически значимо выше была динамика роста индекса Бартел ($p=0,0458$; рис. 3) и показателей кистевой динамометрии как на стороне пареза ($p=0,0365$), так и на интактной стороне ($p=0,0175$). Динамика показателей количества лимфоцитов была несколько выше в основной группе с пограничным уровнем статистической значимости. Также в основной группе наблюдали несколько больший рост уровня общего белка, однако статистически значимого различия в группах не наблюдали.

Неблагоприятных эффектов применения белкового модуля и реакций непереносимости в основной группе не наблюдали.

Обсуждение. Данные о влиянии высокобелковой нутритивной поддержки на динамику функционального состояния и лабораторные показатели пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения широко представлены в предшествующих исследованиях, однако их результаты характеризуются высокой неоднородностью. В рандомизированных клинических исследованиях показано положительное влияние введения дополнительных источников белка и энергии на динамику неврологического дефицита по NIHSS, показатели моторных функций и переносимость аэробных нагрузок, но отсутствие влияния на когнитивные функции, массу тела и длительность госпитализации [12, 13]. Рядом исследований подтверждается положительное влияние введения в рацион высокобелкового питания в сочетании с витамином D на показатели инсульт-ассоциированной саркопении и функциональные исходы [14–16]. Есть данные о снижении частоты инфекционных осложнений [12, 17] и снижении концентрации воспалительных маркеров при ис-

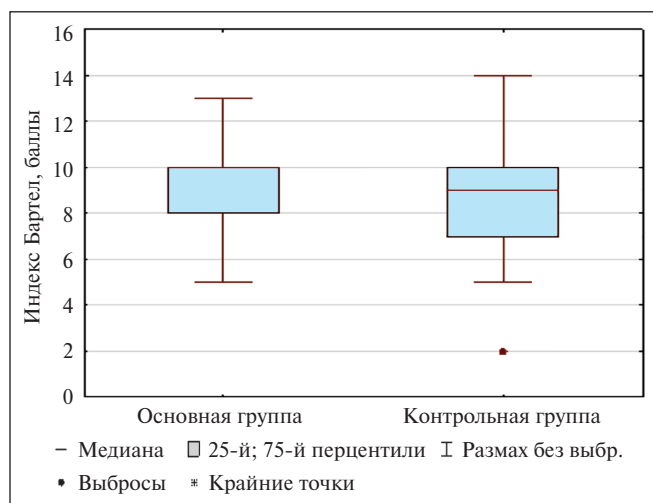


Рис. 1. Индекс Бартел на 1-е сутки у пациентов основной и контрольной групп
Fig. 1. Barthel index on the 1st day in the study group and in the control group

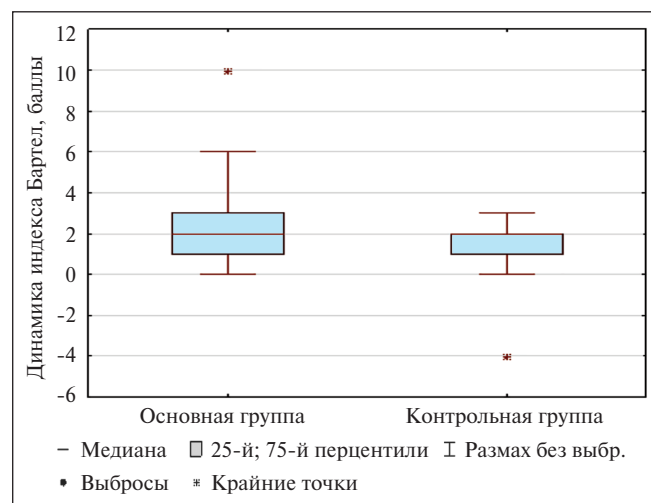


Рис. 3. Динамика индекса Бартел с 1-х по 12-е сутки у пациентов основной и контрольной групп
Fig. 3. Dynamic of Barthel index on the 1st day to 12th day in the study group and in the control group

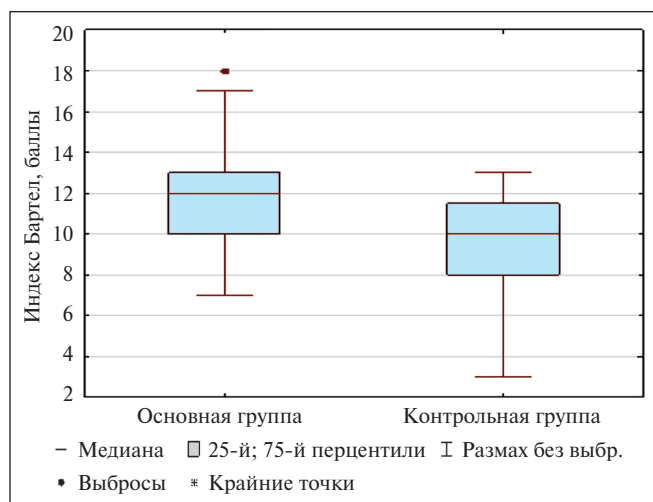


Рис. 2. Индекс Бартел на 12-е сутки у пациентов основной и контрольной групп
Fig. 2. Barthel index on the 12th day in the study group and in the control group

пользовании высокобелкового питания, влияния на концентрацию альбумина обнаружено не было [18].

Крупный метаанализ 52 РКИ показал возможное улучшение повседневной активности, моторной функции, увеличение массы тела, однако была также показана возможная ассоциация с диареей, гипер- и гипогликемией; не было обнаружено влияния на функциональный исход,

летальность, частоту инфекционных осложнений [19]. При этом авторы отмечают гетерогенность исследований по типу инсульта и времени включения пациентов, а также тот факт, что большинство исследований включали небольшую выборку, что определяет необходимость критического отношения к результатам. В другом метаанализе не было получено доказательств влияния на функциональный исход и лабораторные показатели, однако наблюдались статистически значимое снижение частоты инфекционных осложнений и повышение повседневной активности [17].

В нашем исследовании получены данные о положительном влиянии высокобелкового питания с включением для дополнительной дотации белка белкового модуля «Фрезубин Протеин» на индекс повседневной активности Бартел, абсолютное значение лимфоцитов периферической крови, а также динамику индекса Бартел и динамику показателей мышечной силы. Полученные результаты согласуются с данными ряда предшествующих исследований [12–16, 20, 21].

При этом ограничения исследования являются относительно небольшой объем выборки, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля. Целесообразны дальнейшие расширенные рандомизированные клинические исследования для подтверждения влияния высокобелкового питания на результаты реабилитации данной категории пациентов.

Заключение. Применение белкового модуля «Фрезубин Протеин» в качестве дополнительного питания при ведении пациентов с ИИ на втором этапе реабилитации эффективно в отношении повышения повседневной активности пациентов и динамики увеличения мышечной силы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Foley NC, Salter KL, Robertson J, et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? *Stroke*. 2009;40(3):e66-e74. doi: 10.1161/STROKEA-HA.108.518910

2. Пасечник ИН, Сирота АЕ, Новикова ТВ. Постэкстубационная дисфагия, или дисфагия, приобретенная в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(6):115–21.

doi: 10.17116/anaesthesiology2022061115
Pasechnik IN, Sirota AE, Novikova TV. Postextubation dysphagia, or icu-acquired swallowing dysfunction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*.

- 2022;(6):115-21 (In Russ.).
doi: 10.17116/anaesthesiology2022061115
3. Ершов ВИ, Лейдерман ИН, Белкин АА и др. Распространенность и влияние белково-энергетической недостаточности на осложнения и исход тяжелого инсульта, требующего респираторной поддержки: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2024;(1):58-68. doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68
 - Ershov VI, Leyderman IN, Belkin AA, et al. Protein-energy malnutrition prevalence and influence on complications and outcome of severe stroke, requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective observational trial. *Annals of Critical Care*. 2024;(1):58-68 (In Russ.). doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68
 4. Добрынин АС. Белково-энергетическая недостаточность и саркопения при острой церебральной недостаточности (обзор). *Клиническое питание и метаболизм*. 2024;5(2):51-8. doi: 10.17816/clinutr643360
 - Dobrynin AS. Protein-energy malnutrition and sarcopenia in acute cerebral insufficiency. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2024;5(2):51-8 (In Russ.). doi: 10.17816/clinutr643360
 5. Bouziana SD, Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. *J Nutr Metab*. 2011;2011:167898. doi: 10.1155/2011/167898
 6. Громова ДО, Захаров ВВ. Нарушения глотания после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):50-6. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-50-56
 - Gromova DO, Zakharov VV. Dysphagia after stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):50-6 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-50-56
 7. Ершов ВИ, Лейдерман ИН, Добрынин АС. Недостаточность питания у пациентов с церебральным инсультом. *Клиническое питание и метаболизм*. 2023;4(4):246-55. doi: 10.17816/clinutr633216
 - Ershov VI, Leiderman IN, Dobrynin AS. Malnutrition in patients with cerebral stroke. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2023;4(4):246-55 (In Russ.). doi: 10.17816/clinutr633216
 8. Murthy TA, Plummer MP, Tan E, et al. Higher versus lower enteral calorie delivery and gastrointestinal dysfunction in critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2185-94. doi: 10.1016/j.clnu.2022.08.011
 9. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care*. 2014;18(2):R45. doi: 10.1186/cc13767
 10. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr*. 2006;25(1):37-44. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.010
 11. Heyland DK, Patel J, Compher C, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomized trial. *Lancet*. 2023;401(10376):568-76. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02469-2
 12. Chen H, Fu C, Fang W, et al. Influence of nutritional status on rehabilitation efficacy of patients after stroke — a scoping review. *Front Neurol*. 2025 Jan 29;16:1502772. doi: 10.3389/fneur.2025.1502772
 13. Ko SH, Shin YI. Nutritional Supplementation in Stroke Rehabilitation: A Narrative Review. *Brain Neurorehabil*. 2022 Mar 25;15(1):e3. doi: 10.12786/bn.2022.15.e3
 14. Gao Z, Chen H. Advances in the beneficial effects of nutrition on stroke-related sarcopenia: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 16;102(24):e34048. doi: 10.1097/MD.00000000000034048
 15. Sato Y, Yoshimura Y, Abe T, et al. Combination of High Energy Intake and Intensive Rehabilitation Is Associated with the Most Favorable Functional Recovery in Acute Stroke Patients with Sarcopenia. *Nutrients*. 2022;14:4740. doi: 10.3390/nu14224740
 16. Honaga K, Mori N, Akimoto T, et al. Investigation of the Effect of Nutritional Supplementation with Whey Protein and Vitamin D on Muscle Mass and Muscle Quality in Subacute Post-Stroke Rehabilitation Patients: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14:685. doi: 10.3390/nu14030685
 17. Liu J, Dong J, Guo J. The effects of nutrition supplement on rehabilitation for patients with stroke: Analysis based on 16 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 16;101(37):e29651. doi: 10.1097/MD.00000000000029651
 18. Hashemilar M, Khalili M, Rezaeimanesh N, et al. Effect of Whey Protein Supplementation on Inflammatory and Antioxidant Markers, and Clinical Prognosis in Acute Ischemic Stroke (TNS Trial): A Randomized, Double Blind, Controlled, Clinical Trial. *Adv Pharm Bull*. 2020 Jan;10(1):135-40. doi: 10.15171/apb.2020.018
 19. Sakai K, Niimi M, Momosaki R, et al. Nutritional therapy for reducing disability and improving activities of daily living in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Aug 15;8(8):CD014852. doi: 10.1002/14651858.CD014852.pub2
 20. Batubara CA, Barus LI, Fithrie A. Effect of Oral Nutritional Supplementation on National Institute of Health Stroke Scale in Acute Ischemic Stroke. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 Feb 15; 10(B):428-31. doi: 10.3889/oamjms.2022.7974
 21. Giovannini S, Iacovelli C, Loreti C, et al. The role of nutritional supplement on post-stroke fatigue: a pilot randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2024 Jul;28(7):100256. doi: 10.1016/j.jnha.2024.100256

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.08.2025 / 27.10.2025 / 28.10.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фрезениус Каби». 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 Fresenius Kabi. 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.

Силкин В.В. <https://orcid.org/0000-0003-0280-5278>

Ершов В.И. <https://orcid.org/0000-0001-9150-0382>

Соболева Н.Н. <https://orcid.org/0009-0002-1981-1797>

Небогина М.В. <https://orcid.org/0009-0007-3817-5577>

Радиочастотная денервация фасеточных суставов в комбинации с кинезиотерапией и без нее у пациентов с хронической неспецифической болью в шее

Гайдаш М.И.¹, Парфенов В.А.¹, Евзиков Г.Ю.², Аакеф Х.Н.А.³

¹Кафедра нервных болезней и ²кафедра нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ³нейрохирургическое отделение с операционным блоком Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Хроническая неспецифическая боль в шее (ХНБШ) широко распространена и часто обусловлена патологией фасеточных суставов (ФС). При неэффективности консервативной терапии применяется радиочастотная денервация (РЧД) ФС.

Цель исследования — изучение эффективности комбинации лечебных упражнений и РЧД шейных ФС у пациентов с ХНБШ.

Материал и методы. В течение 6 мес наблюдались 60 пациентов (41 женщина и 19 мужчин, медиана возраста — 62 [52; 74] года) с ХНБШ, у которых поражение ФС было подтверждено положительной диагностической блокадой. После проведения РЧД участники были рандомизированы на две группы: основную, в которой проводилась кинезиотерапия (30 пациентов, из них 20 женщин, 10 мужчин, медиана возраста — 62 [52; 74] года), и контрольную (30 пациента, из них 21 женщина, 9 мужчин, медиана возраста — 61,5 [52; 76] года). Оценивали интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (ИОЖБШ), кинезиофобию по шкале Тампа (ШКТ) через 3 и 6 мес после РЧД.

Результаты. В основной группе значимое снижение показателей ЧРШ, ИОЖБШ и ШКТ, достигнутое к 3-му месяцу ($p < 0,0001$), сохранялось без значимых изменений на 6-м месяце ($p > 0,05$). В контрольной группе также отмечалось улучшение всех показателей к 3-му месяцу ($p < 0,001$), однако к 6-му месяцу наблюдалось значимое ухудшение всех показателей ($p < 0,05$). Через 3 мес преимущество в основной группе было выявлено только по ШКТ ($p = 0,014$), однако к 6-му месяцу основная группа превосходила контрольную по всем изучаемым параметрам: ЧРШ ($p = 0,018$), ИОЖБШ ($p = 0,038$) и ШКТ ($p = 0,004$).

Заключение. У пациентов с ХНБШ добавление кинезиотерапии к РЧД снижает болевой синдром, улучшает функциональное состояние и уменьшает частоту рецидивов через 6 мес после РЧД.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в шее; фасеточные суставы; радиочастотная денервация; кинезиотерапия; лечебные упражнения; кинезиофобия; Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее; Шкала кинезиофобии Тампа.

Контакты: Максим Игоревич Гайдаш; gaydash_maksim@mail.ru

Для цитирования: Гайдаш М.И., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю., Аакеф Х.Н.А. Радиочастотная денервация фасеточных суставов в комбинации с кинезиотерапией и без нее у пациентов с хронической неспецифической болью в шее. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):37–43. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-37-43>

Radiofrequency denervation of facet joints in combination with kinesiotherapy and without it in patients with chronic non-specific neck pain

Gaydash M.I.¹, Parfenov V.A.¹, Evzikov G. Yu.², Akif H.N.A.³

¹Department of Nervous Diseases and ²Department of Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,

³Neurosurgical Department with Operating Room, A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Chronic nonspecific neck pain (CNNP) is widespread and often caused by facet joint (FJ) pathology. If conservative therapy is ineffective, radiofrequency denervation (RFD) of the FJ is used.

Objective: to investigate the effectiveness of combining therapeutic exercises and RFD cervical FJ in patients with CNNP.

Material and methods. Over a period of 6 months, 60 patients (41 women and 19 men, median age 62 [52; 74] years) with CNNP were observed, in whom FJ involvement was confirmed by positive diagnostic blockade. After RFD, participants were randomised into two groups: the main group, which underwent kinesiotherapy (30 patients, including 20 women and 10 men, median age 62 [52; 74] years) and a control group (30 patients, including 21 women and 9 men, median age — 61.5 [52; 76] years). Pain intensity was assessed using a numerical rating scale (NRS), the Neck Disability Index (NDI), and the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) 3 and 6 months after RFD.

Results. In the main group, a significant reduction in NRS, NDI and TSK indicators achieved by the third month ($p < 0.0001$) remained unchanged at the sixth month ($p > 0.05$). In the control group, all indicators also improved by the third month ($p < 0.001$), but by the sixth month,

a significant deterioration in all indicators was observed ($p < 0.05$). After 3 months, the advantage in the main group was only evident in the TSK ($p = 0.014$), but by the 6th month, the main group surpassed the control group in all parameters studied: NDI ($p = 0.018$), NRS ($p = 0.038$) and TSK ($p = 0.004$).

Conclusion. In patients with CNNP, adding kinesiotherapy to RFD reduces pain, improves functional status, and reduces recurrence rates 6 months after RFD.

Keywords: chronic non-specific neck pain; facet joints; radiofrequency denervation; kinesiotherapy; therapeutic exercises; kinesiophobia; Neck Disability Index; Tampa Scale for Kinesiophobia.

Contact: Maksim Igorevich Gaydash; gaydash_maksim@mail.ru

For citation: Gaydash MI, Parfenov VA, Evzikov GYu, Akif HNA. Radiofrequency denervation of facet joints in combination with kinesiotherapy and without it in patients with chronic nonspecific neck pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):37–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-37-43>

Хроническая боль в шее (ХБШ) отличается высокой распространенностью и является одной из ведущих причин нарушения трудоспособности и увеличения экономического бремени [1]. Важным негативным прогностическим фактором хронизации болевого синдрома считается кинезиофобия — страх перед движением [2]. При ошибочной интерпретации боли у пациента может развиваться ее катастрофизация, что ведет к избегающему поведению и иррациональному страху перед физической активностью. Высокий уровень кинезиофобии ассоциирован со снижением качества жизни, нарастанием степени функциональных ограничений и усилением интенсивности боли, формируя порочный круг [3]. Кинезиофобия наблюдается более чем у половины пациентов, страдающих хронической болью [4].

Основу ведения таких пациентов составляют лечебные упражнения [2], при этом особое значение придается комплексному и индивидуализированному подходу для оптимизации программ лечения [5]. Кинезиотерапия представляет собой эффективный нелекарственный метод, который включает не только выполнение лечебной гимнастики, но и образовательные беседы о причинах боли и факторах ее хронизации, рекомендации по рациональной двигательной активности и соблюдению правил эргономики [6].

Почти в половине случаев хроническая неспецифическая боль в шее (ХНБШ) вызвана патологией фасеточных суставов (ФС) [7, 8]. При недостаточной эффективности консервативной терапии и подтверждении роли ФС с помощью диагностической блокады с местным анестетиком может быть проведена радиочастотная денервация (РЧД) [9]. Денервация поясничных ФС способствует снижению кинезиофобии у пациентов с болью в нижней части спины [10], а добавление лечебных упражнений после процедуры повышает эффективность лечения по сравнению с применением только РЧД [11]. В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные изучению эффективности комплексного подхода, сочетающего РЧД шейных ФС и кинезиотерапию, у пациентов с ХНБШ.

Цель исследования — изучение эффективности комбинации лечебных упражнений и РЧД шейных ФС у пациентов с ХНБШ.

Материал и методы. Это проспективное когортное исследование с применением метода простой рандомизации было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения: 1) стационарное лечение в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета; 2) наличие ХНБШ, ассоциированной с поражением ФС и устойчивой к консервативной терапии; 3) снижение интенсивности боли после диагностической блокады на 50% и более по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); 4) проведение РЧД ФС шейного отдела позвоночника в рамках текущей госпитализации; 5) возраст 18 лет и старше; 6) наличие подписанного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) другие причины ХБШ; 2) снижение интенсивности боли менее чем на 50% или отсутствие эффекта после диагностической блокады; 3) возраст до 18 лет; 4) наличие сочетанных неврологических, тяжелых психических и соматических заболеваний, препятствующих участию пациентов в исследовании и оказывающих влияние на его результаты; 5) невозможность или нежелание участвовать в исследовании по какой-либо причине.

Специфический характер боли был исключен на основании соматического, неврологического обследования, данных лабораторных обследований и магнитно-резонансной томографии.

В исследование включено 60 пациентов (41 женщина и 19 мужчин, медиана возраста — 62 [52; 74] года) с ХНБШ. Для оценки интенсивности боли использовалась ЧРШ [12]. Оценка функционального статуса проводилась с использованием модифицированной русскоязычной версии опросника Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (ИОЖБШ) [13]. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с оригинальной версией этого опросника (The Neck Disability Index, NDI): 0–4 балла — отсутствие ограничений; 5–14 — легкая степень; 15–24 — умеренная степень; 25–34 — тяжелая степень; >34 — полная нетрудоспособность [14]. В случаях, когда пункт №8, касающийся вождения автомобиля, не мог быть применен к участнику, итоговый балл рассчитывался исходя из 45 возможных. Для унификации данных и корректного межгруппового сравнения итоговые баллы были выражены в процентах от реально набранного максимума для каждого участника. Уровень кинезиофобии оценивался с помощью русскоязычной версии Шкалы кинезиофобии Тампа, где 17 баллов — отсутствие выраженности, 18–30 — низкий уровень, 31–54 — средний уровень, 55–68 — высокий уровень [15].

Всем пациентам была выполнена РЧД шейных ФС при условии положительного ответа на диагностическую блокаду с местным анестетиком. Диагностическая блокада считалась положительной при уменьшении интенсивности боли на 50% и более от исходного уровня по ЧРШ. Эффективность РЧД определялась как снижение интенсивности боли через 3 мес после лечения на 50% и более от исходного уровня по ЧРШ. Пациенты были рандомизированы в две группы: основную — с использованием кинезиотерапии в восстановительном периоде (30 пациентов, из них 20 женщин, 10 мужчин, медиана возраста — 62,0 [52,0; 74,0] года) и контрольную — без кинезиотерапии, но с информированием о целесообразности двигательной активности (30 пациентов, из них 21 женщина, 9 мужчин, медиана возраста — 61,5 [52,0; 76,0] года).

Кинезиотерапия для пациентов основной группы включала:

1) образовательные беседы: информирование об этиологии, клиническом прогнозе и современных методах терапии ХНБШ, а также о важности поддержания физической активности и необходимости модификации образа жизни; формирование у пациента внутренней мотивации к соблюдению лечения и выполнению врачебных рекомендаций, касающихся физической активности и коррекции образа жизни;

2) обучение правилам эргономики: коррекция статодинамических стереотипов в повседневной жизни; оптимизация организации рабочего места; минимизация времени нахождения в длительных вынужденных статических позах в процессе профессиональной деятельности и соблюдение режима труда и отдыха;

3) разработку персонального плана ежедневных самостоятельных занятий лечебной гимнастикой в домашних условиях.

Оценка по ЧРШ, ИОЖБШ и ШКТ проводилась до выполнения диагностической блокады, а также через 3 и 6 мес после РЧД.

Статистический анализ. Для описания исходных характеристик пациентов использовалась описательная статистика. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей ([25-го; 75-го перцентилей]), так как группы не соответствовали нормальному распределению. Для статистического анализа были применены непараметрические методы:

для сравнения связанных измерений — тест Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test), для межгруппового сравнения — U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Общая эффективность РЧД (снижение интенсивности боли на 50% и более от исходного уровня по ЧРШ) составила 70 и 58% через 3 и 6 мес соответственно. При этом в основной группе положительный ответ на лечение зафиксирован у 73% пациентов, а через 6 мес эф-

фект сохранялся у 70% участников. В контрольной группе первоначальный ответ отмечен у 67% пациентов, однако через 6 мес устойчивый эффект наблюдался лишь у 47%.

В основной группе было зафиксировано статистически значимое улучшение по всем изучаемым показателям (см. таблицу). Значимое снижение значений ЧРШ, ИОЖБШ и ШКТ наблюдалось как через 3, так и через 6 мес после лечения ($p < 0,0001$). При сравнении данных между 3-м и 6-м месяцем статистически значимых различий в динамике показателей ЧРШ ($p = 0,534$), ИОЖБШ ($p = 0,458$) и ШКТ ($p = 0,762$) выявлено не было, что свидетельствует о стабилизации достигнутого терапевтического эффекта.

В контрольной группе также было отмечено статистически значимое улучшение состояния пациентов в первые 3 мес (см. таблицу). Показатели ЧРШ, ИОЖБШ и ШКТ значимо снизились к 3-му месяцу наблюдения ($p < 0,001$). Однако к 6-му месяцу сохранялось статистически значимое снижение показателей ЧРШ ($p < 0,001$) и ИОЖБШ ($p = 0,002$) по сравнению с исходным уровнем, в то время как показатель ШКТ статистически не отличался от исходного ($p = 0,216$). При сравнении данных между 3-м и 6-м месяцем была зафиксирована отрицательная динамика: наблюдалось значимое увеличение показателей ЧРШ ($p = 0,011$), ИОЖБШ ($p = 0,036$) и ШКТ ($p = 0,027$), что указывает на частичный регресс достигнутых к 3-му месяцу результатов.

Сравнительный анализ между группами показал, что исходные уровни всех изучаемых параметров (ЧРШ, ИОЖБШ и ШКТ) до начала лечения статистически значимо не различались ($p > 0,05$), что подтверждает сопоставимость групп в начале исследования (см. таблицу).

Через 3 мес после лечения между группами не найдено значимых различий по показателям ЧРШ ($p = 0,169$) и ИОЖБШ ($p = 0,077$; рис. 1 и 2). Однако по ШКТ в этот период были зафиксированы значимо более высокие показатели в контрольной группе ($p = 0,014$; рис. 3).

К 6-му месяцу наблюдения межгрупповые различия стали выраженными и статистически значимыми по всем трем оцениваемым параметрам: ЧРШ ($p = 0,018$), ИОЖБШ ($p = 0,038$) и ШКТ ($p = 0,004$; см. рис. 1–3); это свидетельствует о том, что отдаленные результаты лечения в основной группе были значимо лучше, чем в контрольной.

Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с ХНБШ до РЧД ФС, а также через 3 и 6 мес лечения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Dynamics of clinical and psychological characteristics of patients with CNNP before RFD FS, as well as after 3 and 6 months of treatment, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	3 мес	6 мес	до лечения	3 мес	6 мес
ЧРШ, баллы	8 [7; 8]	2 [1; 5]*	2 [0; 6]*	8 [6; 8]	3 [1; 7]*	5 [2; 7]*
ИОЖБШ, %	46 [38; 60]	21 [9; 36]*	23 [8; 40]*	44 [31; 53]	32 [18; 42]*	36 [22; 48]*
ШКТ, баллы	44 [35; 49]	34 [27; 39]*	33 [28; 39]*	42 [36; 47]	38 [35; 43]*	40 [36; 45]

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения), $p < 0,05$

Обсуждение. В проведенном исследовании продемонстрирована эффективность комплексного подхода, объединяющего РЧД и кинезиотерапию. Полученные данные согласуются с результатами других авторов об эффективности РЧД при ХНБШ [16].

На 3-м месяце наблюдения положительная динамика была зафиксирована в обеих группах по всем изучаемым

параметрам. Однако в группе комплексного лечения были отмечены более выраженные улучшения, что объясняется синергетическим эффектом сочетания РЧД и кинезиотерапии.

К 6-му месяцу в группе, получавшей кинезиотерапию, достигнутые улучшения по всем показателям сохранились, что еще раз подтверждает эффективность комплексного подхода. В контрольной группе, получавшей только РЧД, на 6-м месяце отмечалась отрицательная динамика, хотя показатели по-прежнему были ниже исходных.

Распространенность кинезиофобии среди пациентов с ХБШ варьирует от 25 до 80% [17, 18]. В нашем исследовании кинезиофобия была выявлена у всех пациентов, при этом у большинства отмечался средний уровень ее выраженности.

Ряд исследований указывают на эффективность лечебных упражнений в отношении уменьшения интенсивности боли, снижения уровня функциональных ограничений и кинезиофобии у пациентов с ХНБШ [19–23]. Регулярные тренировки для мышц шеи способствуют положительным нейромышечным адаптациям, что подтверждается данными электромиографических исследований [24].

Несмотря на сообщения о преимуществах изолированных упражнений для глубоких мышц шеи [25], результаты двух метаанализов не выявили существенных различий между типами упражнений в отношении уменьшения боли и функциональных ограничений у пациентов с ХБШ [26, 27].

На выраженность кинезиофобии у пациентов с хронической болью влияет комплекс взаимосвязанных факторов, к числу которых относятся степень функциональных ограничений [28, 29], наличие аффективных нарушений [30], интенсивность болевого синдрома и кинематические показатели [31], а также культурные особенности

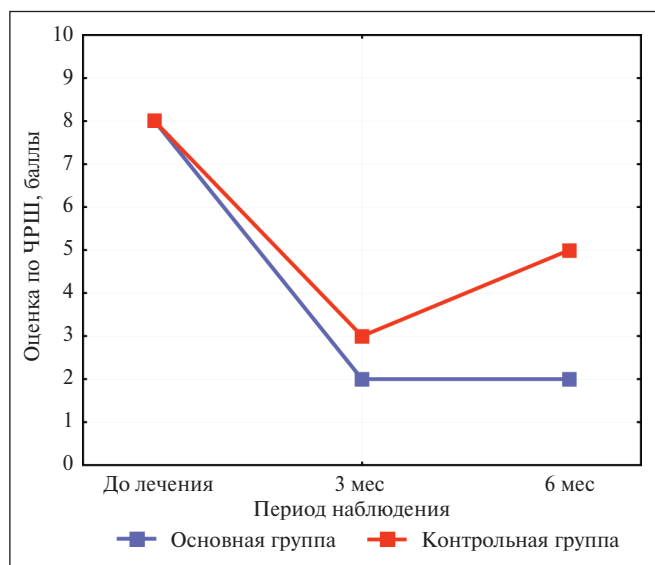


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (изменения медиан значений показателя ЧРШ) в сравниваемых группах в ходе наблюдения (до начала лечения, через 3 и 6 мес)

Fig. 1. Pain intensity dynamics (changes in median values NRS scores) in the compared groups during the follow-up period (before treatment, at 3 months, and at 6 months)

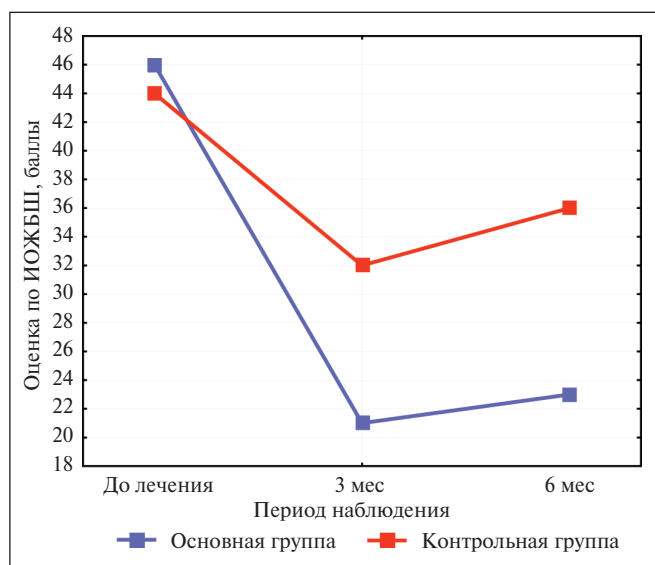


Рис. 2. Динамика функциональных ограничений (изменения медиан значений показателя ИОЖБШ) в сравниваемых группах в ходе наблюдения (до начала лечения, через 3 и 6 мес)

Fig. 2. Functional limitations dynamics (changes in median values NDI scores) in the compared groups during the follow-up period (before treatment, at 3 months, and at 6 months)

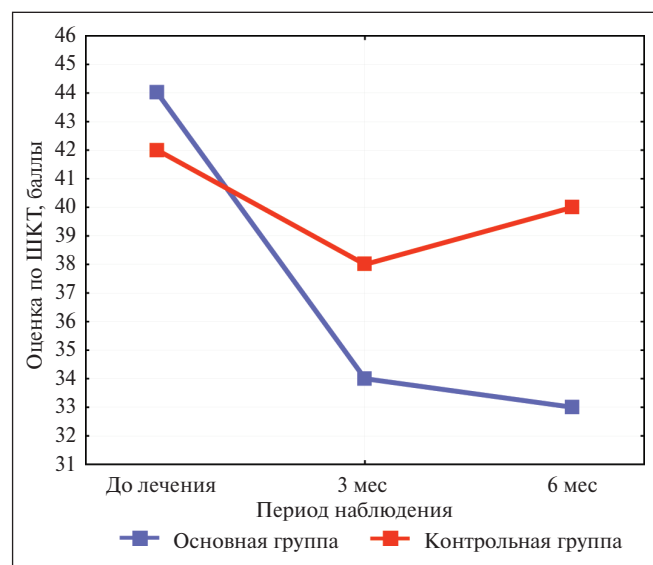


Рис. 3. Динамика кинезиофобии (изменения медиан значений показателя ШКТ) в сравниваемых группах в ходе наблюдения (до начала лечения, через 3 и 6 мес)

Fig. 3. Kinesiophobia dynamics (changes in median values TSK scores) in the compared groups during the follow-up period (before treatment, at 3 months, and at 6 months)

[32]. Высокий уровень кинезиофобии существенно препятствует эффективному лечению, снижая приверженность пациента лечебным упражнениям, что обуславливает необходимость разработки более специфичных подходов к терапии [4, 33]. Важна комбинация различных подходов, о чем свидетельствуют данные двух метаанализов, показавшие, что сочетанное применение лечебных упражнений и образовательных программ при ХНБШ обладает более выраженной эффективностью по сравнению с использованием каждого из этих методов в отдельности [34, 35].

Следует подчеркнуть, что при боли в шее эффективность лечебных упражнений, проводимых под контролем специалиста, выше по сравнению со самостоятельными занятиями [36, 37]. Наблюдаемые нами пациенты после прохождения образовательных бесед, обучения правилам эргономики и получения рекомендаций по технике выполнения лечебных упражнений занимались в домашних условиях. Данная модель реабилитации была обусловлена, в частности, удаленным проживанием части пациентов и отсутствием возможности для их регулярного амбулаторного наблюдения. При наличии технических возможностей альтернативой в подобных ситуациях может служить телемедицина, хотя, по имеющимся данным, видеонструкции менее эффективны, чем очные занятия [38]. Для многих пациентов с ХНБШ контролируемые реабилитационные программы не всегда доступны из-за дефицита специализированных медицинских центров и недостаточной обеспеченности квалифицированными кадрами в сфере физической реабилитации [39]. По имеющимся оценкам, для внедрения кинезиотерапии в рутинную практику

к 2030 г. потребность в таких специалистах может превысить 60 тыс. человек [40].

Денервация шейных ФС снижает интенсивность хронической боли [41] и уровень функциональных ограничений [42]. Наблюдаемое после успешной процедуры уменьшение выраженности кинезиофобии, по-видимому, носит опосредованный характер и происходит вторично на фоне регресса болевого синдрома [10]. Согласно нашим результатам, использование изолированной РЧД без последующей кинезиотерапии способствует снижению уровня кинезиофобии, однако этот положительный эффект постепенно ослабевает. РЧД может быть эффективна при ХНБШ, однако со временем возможен рецидив болевого синдрома [43]. Можно предположить, что сохранение высокого уровня кинезиофобии являлось одним из ключевых факторов, способствовавших возвращению боли у части пациентов. Наше исследование показывает, что добавление кинезиотерапии после РЧД позволяет снизить риск рецидива боли в период как минимум 6 мес.

Ограничениями нашего исследования являются относительно небольшое число пациентов и короткий период наблюдения (6 мес), проведение исследования в одном центре. Требуются более крупные многоцентровые исследования с наблюдением пациентов в течение 1–2 лет.

Заключение. Таким образом, при ХНБШ комплексная терапия, включающая РЧД ФС с последующим курсом кинезиотерапии, превосходит по эффективности применение только РЧД. Добавление кинезиотерапии обеспечивает более выраженное и устойчивое снижение интенсивности боли, функциональных ограничений и уровня кинезиофобии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017;358, j3221. doi: 10.1136/bmj.j3221
- Van Bogaert W, Coppieters I, Kregel J, et al. Influence of Baseline Kinesiophobia Levels on Treatment Outcome in People With Chronic Spinal Pain. *Phys Ther*. 2021;101(6):pzab076. doi: 10.1093/ptj/pzab076
- Liu H, Huang L, Yang Z, et al. Fear of Movement/(Re)Injury: An Update to Descriptive Review of the Related Measures. *Front Psychol*. 2021;12:696762. doi: 10.3389/fpsyg.2021.696762
- Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Brit J Sports Med*. 2019;53(9):554-9. doi: 10.1136/bjsports-2017-098673
- Nunez-Cortes R, Salazar-Mendez J, Nijs J. Physical Activity as a Central Pillar of Lifestyle Modification in the Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2025;10(2):183. doi: 10.3390/jfmk10020183
- 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
- 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 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-76-81
- Manchikanti L, Kosanovic R, Cash KA, et al. Assessment of Prevalence of Cervical Facet Joint Pain with Diagnostic Cervical Medial Branch Blocks: Analysis Based on Chronic Pain Model. *Pain Phys*. 2020;23(6):531-40. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzE0Ng%3D%3D&journal=131>
- Yin W, Bogduk N. The nature of neck pain in a private pain clinic in the United States. *Pain Med (Malden, Mass.)*. 2008;9(2):196-203. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00369.x
- 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 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12
- Ege F, Ege FC. The effect of conventional physiotherapy and median nerve radiofrequency therapy on kinesiophobia in lumbar facet syndrome. *Northwestern Med J*. 2024;4(1):14-21. doi: 10.54307/2024.NWMJ.83
- Cetin H, Kose N, Turkmen C, et al. Do Stabilization Exercises Increase the Effects of Lumbar Facet Radiofrequency Denervation? *Turkish Neurosurg*. 2019;29(4):576-83. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.24946-18.2
- Modarres S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999

13. Бахтадзе МА, Проскуряков КВ, Лусникова ИВ. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация русскоязычной версии опросника. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):54-60. doi: 10.17116/pain20201803154
14. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991–2008. *J Manipulat Physiol Ther*. 2008;31(7):491-502. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.08.006
15. Котельникова АВ, Кукушина АА, Погонченкова ИВ и др. Практическое применение методики «Шкала Тампа» в процессе медицинской реабилитации больных с нарушением двигательных функций: Методические рекомендации. Москва; 2018. 21 с. Доступно по ссылке: <https://niioz.ru/upload/iblock/df2/df29ff5b3f68d1de5ee7baa37fedbc77.pdf>
16. Kotelnikova AV, Kukshina AA, Pogonchenkova IV, et al. Practical application of the “Tampa Scale” technique in the process of medical rehabilitation of patients with impaired motor functions: Methodological recommendations. Moscow; 2018. 21 p. (In Russ.). Available at: <https://niioz.ru/upload/iblock/df2/df29ff5b3f68d1de5ee7baa37fedbc77.pdf>
17. Manchikanti L, Hirsch JA, Kaye AD, Boswell MV. Cervical zygapophysial (facet) joint pain: effectiveness of interventional management strategies. *Postgrad Med*. 2016;128(1):54-68. doi: 10.1080/00325481.2016.1105092
18. Cresswell C, Galantino ML, Myezwa H. The prevalence of fear avoidance and pain catastrophising amongst patients with chronic neck pain. *South African J Physiother*. 2020;76(1):1326. doi: 10.4102/sajp.v76i1.1326
19. Demirböken I, Özgül B, Kuru Colak T, et al. Kinesiophobia in relation to physical activity in chronic neck pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(1):41-7. doi: 10.3233/BMR-150594
20. 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 Bodywork Movement Ther*. 2021;26:411-9. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.09.008
21. Batool A, Soomro RR, Baig AAM. Comparing the effects of neck stabilization exercises versus dynamic exercises among patients having nonspecific neck pain with forward head posture: a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):707. doi: 10.1186/s12891-024-07749-8
22. Ylinen J, Takala EP, Nykänen M, et al. Active neck muscle training in the treatment of chronic neck pain in women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(19):2509-16. doi: 10.1001/jama.289.19.2509
23. Iqbal ZA, Alghadir AH, Anwer S. Efficacy of Deep Cervical Flexor Muscle Training on Neck Pain, Functional Disability, and Muscle Endurance in School Teachers: A Clinical Trial. *BioMed Res Int*. 2021;2021:7190808. doi: 10.1155/2021/7190808
24. Chaiyawijit S, Kanlayanaphotporn R. McKenzie neck exercise versus cranio-cervical flexion exercise on strength and endurance of deep neck flexor muscles, pain, disability, and craniovertebral angle in individuals with chronic neck pain: a randomized clinical trial. *J Manual Manipulat Ther*. 2024;32(6):573-83. doi: 10.1080/10669817.2024.2337979
25. Dirito AM, Abichandani D, Jadhakhan F, Falla D. The effects of exercise on neuromuscular function in people with chronic neck pain: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2024;19(12):e0315817. doi: 10.1371/journal.pone.0315817
26. Villanueva-Ruiz I, Falla D, Lascrain-Aguirrebena I. Effectiveness of Specific Neck Exercise for Nonspecific Neck Pain; Usefulness of Strategies for Patient Selection and Tailored Exercise-A Systematic Review With Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2022;102(2):pzab259. doi: 10.1093/ptj/pzab259
27. 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;24(1):806. doi: 10.1186/s12891-023-06930-9
28. Garzonio S, Arbasetti C, Geri T, et al. Effectiveness of Specific Exercise for Deep Cervical Muscles in Nonspecific Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2022;102(5):pzac001. doi: 10.1093/ptj/pzac001
29. Beltran-Alacreu H, Lopez-de-Uralde-Villanueva I, Calvo-Lobo C, et al. Clinical features of patients with chronic non-specific neck pain per disability level: A novel observational study. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2018;64(8):700-9. doi: 10.1590/1806-9282.64.08.700
30. Vernon H, Guerriero R, Kavanaugh S, et al. Psychological factors in the use of the neck disability index in chronic whiplash patients. *Spine*. 2010;35(1):E16-E21. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b135aa
31. Franklin ZC, Smith NC, Fowler NE. Influence of Defensiveness on Disability in a Chronic Musculoskeletal Pain Population. *Pain Pract*. 2016;16(7):882-9. doi: 10.1111/papr.12337
32. Sarig Bahat H, Weiss PL, Sprecher E, et al. Do neck kinematics correlate with pain intensity, neck disability or with fear of motion? *Manual Ther*. 2014;19(3):252-8. doi: 10.1016/j.math.2013.10.006
33. Kroska EB. A meta-analysis of fear-avoidance and pain intensity: The paradox of chronic pain. *Scand J Pain*. 2016;13:43-58. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.011
34. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, et al. Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2014;14(11):2658-78. doi: 10.1016/j.spinee.2014.02.033
35. Valenza-Pena G, Martin-Nunez J, Heredia-Ciuro A, et al. Effectiveness of Self-Care Education for Chronic Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(24):3161. doi: 10.3390/healthcare11243161
36. Sanchez-Robalino A, Sinchi-Sinchi H, Ramirez A. Effectiveness of Pain Neuroscience Education in Physical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2025;15(6):658. doi: 10.3390/brainsci15060658
37. Bunketorp L, Lindh M, Carlsson J, Stener-Victorin E. The effectiveness of a supervised physical training model tailored to the individual needs of patients with whiplash-associated disorders – a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2006;20(3):201-17. doi: 10.1191/0269215506cr934oa
38. Javdaneh N, Letafatkar A, Shojaedin S, Hadadnezhad M. Scapular exercise combined with cognitive functional therapy is more effective at reducing chronic neck pain and kinesiophobia than scapular exercise alone: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2020;34(12):1485-96. doi: 10.1177/0269215520941910
39. Alkan E, Gelecek N, Oz IK, Akcali A. Effects of combined supervised and telerehabilitation exercise programs on pain and disability in dentists with chronic neck pain: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26(1):759. doi: 10.1186/s12891-025-09010-2
40. Мухаметзянова АХ, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в шее. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):40-6. doi: 10.17116/pain20242201140
41. Mukhametzjanova AKh, Parfenov VA, Isaikin AI. Management of patients with nonspecific neck pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):40-6 (In Russ.). doi: 10.17116/pain20242201140
42. Буйлова ТВ, Зверев ЮП, Иванова ГЕ, Кузьминова ТА. Современные требования к вузам, готовящим специалистов по физической реабилитации, в контексте новой модели медицинской реабилитации в Российской Федерации: обзор. *Вестник восстановительной медицины*. 2022;21(4):17-26. doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-4-17-26
43. Builova TV, Zverev YuP, Ivanova GE, Kuzminova TA. Current Requirements for Universities Planning to Train Physical

Rehabilitation Specialists in the Context of the New Medical Rehabilitation Model in the Russian Federation: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022;21(4):17-26 (In Russ.). doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-4-17-26

41. Manchikanti L, Knezevic NN, Knezevic E, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Radiofrequency

Neurotomy in Managing Chronic Neck Pain. *Pain Ther*. 2023;12(1):19-66.

doi: 10.1007/s40122-022-00455-0

42. Smith AD, Jull G, Schneider G, et al. Cervical radiofrequency neurotomy reduces psychological features in individuals with chronic whiplash symptoms.

Pain Phys. 2014 May-Jun;17(3):265-74.

Available at: [https://www.painphysicianjour-](https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjEwMg%3D%3D&journal=82)

[nal.com/current/pdf?article=MjEwMg%3D%3D&journal=82](https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjEwMg%3D%3D&journal=82)

43. Smith AD, Jull G, Schneider GM, et al. Modulation of Cervical Facet Joint Nociception and Pain Attenuates Physical and Psychological Features of Chronic Whiplash: A Prospective Study. *PM R*. 2015 Sep;7(9):913-21.

doi: 10.1016/j.pmrj.2015.03.014

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

21.08.2025 / 13.11.2025 / 14.11.2025

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.

Гайдаш М.И. <https://orcid.org/0009-0002-7400-2570>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Аакеф Х.Н.А. <https://orcid.org/0009-0009-1885-688X>

Долгосрочная терапия генерализованного тревожного расстройства препаратом Авиандр: результаты 36-недельного пострегистрационного наблюдательного исследования



Кинкулькина М.А.¹, Волель Б.А.¹, Смолярчук Е.А.¹, Морозов Е.Н.¹, Иващенко А.В.², Иващенко А.А.³, Иванец Н.Н.¹, Зиллов В.Г.¹, Авдеева Т.А.¹, Тихонова Ю.Г.¹, Изюмина Т.А.¹, Беляева П.А.⁴, Дедкова В.А.⁵, Измайлова О.В.⁶, Головкина Д.А.¹, Гончарова Е.М.¹, Горчаков Д.С.¹, Иващенко А.А.⁷, Морозов А.Е.¹, Тарасов В.В.¹
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²КемДив Инк, Сан-Диего, США; ³ООО «ХимРар Фарма», Москва; ⁴ООО «Центр Психотерапии «Поддержка», Ставрополь; ⁵ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²12730 High Bluff Dr, Suite 100, San Diego CA 92130 USA; ³Россия, 114401, Московская обл., к. г. Химки, ул. Рабочая, 2а; ⁴Россия, 355029, Ставрополь, ул. Ленина, 417, корп. 3; ⁵Россия, 196143, Санкт-Петербург, просп. Юрия Гагарина, 65, литера А; ⁶Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁷Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Ведение пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) представляет собой актуальную проблему современной медицины. Новый отечественный препарат Авиандр (маритупирдин) показал эффективность и хорошую переносимость при лечении ГТР в клинических испытаниях.

Цель исследования — изучение эффективности лечения ГТР препаратом Авиандр в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В открытое несравнительное проспективное исследование было включено 98 пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом ГТР. Пациенты получали терапию Авиандром и наблюдались амбулаторно в течение 36 нед. Клинико-психопатологическое и психометрическое обследования проводились до лечения, а также на 2, 8, 16, 24 и 36-й неделях после начала лечения. Измерение уровня тревожной симптоматики проводилось по Шкале оценки тревоги Гамильтона (структурированное интервью, SIGH-A). Дополнительно оценивались симптомы депрессии (шкала Монтгомери—Асберг — MADRS), когнитивные функции (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — MoCA), соматическое состояние больных.

Результаты. Авиандр показал себя как эффективное лекарственное средство для лечения ГТР. Статистически значимое снижение суммарного балла по шкале SIGH-A наблюдалось уже ко 2-й неделе терапии (с $22,06 \pm 5,80$ до начала терапии до $19,12 \pm 5,91$; $p < 0,001$) с последующим прогрессирующим снижением к 8-й ($14,12 \pm 5,44$), 16-й ($9,84 \pm 5,44$), 24-й ($7,44 \pm 5,13$) и 36-й неделе ($6,90 \pm 6,20$; $p < 0,001$ для всех визитов). К 36-й неделе терапии число пациентов, ответивших на лечение (снижение балла SIGH-A на 50% и более от исходного уровня), составило 83,7%, и 66,7% пациентов достигли ремиссии (суммарный балл SIGH-A ≤ 7). Депрессивная симптоматика по шкале MADRS значимо снизилась с $14,60 \pm 7,62$ на старте до $4,15 \pm 5,33$ на 36-й неделе ($p < 0,001$). Показатели когнитивных функций по шкале MoCA значимо улучшились с $27,40 \pm 1,91$ до $29,00 \pm 1,54$ ($p < 0,001$).

Заключение. Применение Авиандра является эффективным методом лечения ГТР. Терапевтический эффект препарата проявлялся постепенно, демонстрируя прогрессирующее нарастание на протяжении всего курса терапии с достижением максимальных показателей редукции симптоматики к 36-й неделе лечения.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство; терапия; Авиандр; эффективность; тревога; депрессия; когнитивные нарушения.

Контакты: Марина Аркадьевна Кинкулькина; kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Смолярчук Е.А., Морозов Е.Н., Иващенко А.В., Иващенко А.А., Иванец Н.Н., Зиллов В.Г., Авдеева Т.А., Тихонова Ю.Г., Изюмина Т.А., Беляева П.А., Дедкова В.А., Измайлова О.В., Головкина Д.А., Гончарова Е.М., Горчаков Д.С., Иващенко А.А., Морозов А.Е., Тарасов В.В. Долгосрочная терапия генерализованного тревожного расстройства препаратом Авиандр: результаты 36-недельного пострегистрационного наблюдательного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):44–53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>

Long-term treatment of generalised anxiety disorder with Aviandr: results of a 36-week post-registration observational study

Kinkulkina M.A.¹, Volel B.A.¹, Smolyarchuk E.A.¹, Morozov E.N.¹, Ivaschenko A.V.², Ivaschenko A.A.³, Ivanets N.N.¹, Zilov V.G.¹, Avdeeva T.I.¹, Tikhonova Yu.G.¹, Iziumina T.A.¹, Belyaeva P.A.⁴, Dedkova V.A.⁵, Izmailova O.V.⁶, Golovkina D.A.¹, Goncharova E.M.¹, Gorchakov D.S.¹, Ivaschenko A.A.⁷, Morozov A.E.¹, Tarasov V.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

²ChemDiv Inc., San Diego, USA; ³ChemRar Pharma LLC, Moscow; ⁴“Support” Psychotherapy Centre LLC, Stavropol;

⁵Eco-Safety Research Centre LLC, Saint Petersburg; ⁶Samara State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Samara; ⁷Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹⁸, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia; ¹²730 High Bluff Dr, Suite 100, San Diego CA 92130 USA; ³2A, Rabochaya St.,

Moscow Region, Khimki 114401, Russia; ⁴417, Lenin St., Build. 3, Stavropol 355029, Russia; ⁵65, Yuri Gagarin Ave., lit. A,

Saint Petersburg, 196143, Russia; ⁶89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁷1, Leninskiye gory, Moscow 119991 Russia

The management of patients with generalised anxiety disorder (GAD) is a pressing issue in modern medicine. A new Russian drug, Aviandr (maritupridine), has demonstrated efficacy and good tolerability in the treatment of GAD in clinical trials.

Objective: To study the effectiveness of treating GAD with Aviandr in real clinical practice.

Material and methods. An open-label, non-comparative prospective study included 98 patients over the age of 18 with a confirmed diagnosis of GAD. Patients received Aviandr therapy and were monitored on an outpatient basis for 36 weeks. Clinical-psychopathological and psychometric examinations were conducted before treatment and at 2, 8, 16, 24, and 36 weeks after the start of treatment. Anxiety symptoms were measured using the Hamilton Anxiety Rating Scale (structured interview, SIGH-A). Additionally, symptoms of depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS), cognitive functions (Montreal Cognitive Assessment Scale – MoCA), and the somatic condition of patients were assessed.

Results. Aviandr has proven to be an effective drug for treating GAD. A statistically significant reduction in the total SIGH-A score was observed as early as the second week of therapy (from 22.06 ± 5.80 before therapy to 19.12 ± 5.91 ; $p < 0.001$), followed by a progressive decrease by week 8 (14.12 ± 5.44), week 16 (9.84 ± 5.44), week 24 (7.44 ± 5.13) and week 36 (6.90 ± 6.20 ; $p < 0.001$ for all visits). By the 36th week of therapy, the number of patients who responded to treatment (a decrease in the SIGH-A score by 50% or more from baseline) was 83.7%, and 66.7% of patients achieved remission (total SIGH-A score ≤ 7). Depressive symptoms on the MADRS scale decreased significantly from 14.60 ± 7.62 at baseline to 4.15 ± 5.33 at week 36 ($p < 0.001$). Cognitive function scores on the MoCA scale improved significantly from 27.40 ± 1.91 to 29.00 ± 1.54 ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of Aviandr is an effective method of treating GAD. The therapeutic effect of the drug manifested itself gradually, demonstrating a progressive increase throughout the course of therapy, with maximum symptom reduction achieved by the 36th week of treatment.

Keywords: generalised anxiety disorder; therapy; Aviandr; efficacy; anxiety; depression; cognitive impairment.

Contacts: Marina Arkadyevna Kinkulkina; kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru

For citation: Kinkulkina MA, Volel BA, Smolyarchuk EA, Morozov EN, Ivaschenko AV, Ivaschenko AA, Ivanets NN, Zilov VG, Avdeeva TA, Tikhonova YuG, Izyumina TA, Belyaeva PA, Dedkova VA, Izmailova OV, Golovkina DA, Goncharova EM, Gorchakov DS, Ivaschenko AA, Morozov AE, Tarasov VV. Long-term treatment of generalised anxiety disorder with Aviandr: results of a 36-week post-registration observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):44–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – заболевание, которое проявляется устойчивой тревогой и напряжением, не ограниченными или не вызванными какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»). Длительность тревожного состояния составляет как минимум 6 мес, тревога не поддается сознательному контролю (усилием воли или рациональными убеждениями), при этом интенсивность тревожных переживаний несоизмерима актуальной жизненной ситуации пациента [1–3]. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) ГТР (F41.1) диагностируется при наличии собственно генерализованной тревоги и не менее четырех соматовегетативных симптомов тревожного спектра [2, 4, 5].

Распространенность ГТР в течение жизни, по данным литературы, варьирует среди взрослого населения от 0,1 до 8,5% случаев. Соотношение больных женщин и мужчин составляет 3:1. Чаще всего ГТР дебютирует в интервале между 21 и 35 годами. Заболевание характеризуется хроническим течением, может приводить к выраженной дезадаптации и повышать суицидальный риск [6–9].

В настоящее время пациентам с ГТР в качестве основной терапевтической стратегии рекомендована комбинация психофармакотерапии и психотерапии. Лекарст-

венными препаратами, признанными эффективными в лечении ГТР, считаются антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), реже трициклические антидепрессанты (ТЦА). Используются бензодиазепиновые анксиолитики и анксиолитики другой химической структуры, прегабалин. Эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин и прегабалин показали значимо большую эффективность при профилактике рецидивов ГТР по сравнению с плацебо [10–14].

ГТР является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. В настоящее время рекомендованная продолжительность противорецидивной терапии составляет не менее 6–12 мес [1]. Применение антидепрессантов часто сопровождается нежелательными лекарственными реакциями. В связи с этим подбор терапии требует осторожного титрования доз, учета профиля безопасности лекарства и рисков лекарственного взаимодействия, что особенно важно для пожилых пациентов. Поскольку лечение тревожных расстройств предполагает длительный прием медикаментов, побочные эффекты могут существенно снижать приверженность лечению и приводить к досрочному прекращению терапии. Бензодиазе-

пиновые анксиолитики обычно присоединяют к антидепрессантам временно, чтобы облегчить состояние на начальном этапе терапии (не дольше 2–4 нед). Вследствие возможности развития зависимости бензодиазепины нежелательно использовать для поддерживающей терапии и у больных с признаками злоупотребления психоактивными веществами.

Новый оригинальный отечественный препарат Авиандр (маритупирдин) показал в клинических испытаниях хорошую эффективность и переносимость при лечении ГТР [15, 16] и был рекомендован как новый эффективный анксиолитик.

Маритупирдин обладает многокомпонентной рецепторной активностью в системе моноаминергической нейротрансмиссии, в частности ингибирует пресинаптические α -адренорецепторы и 5-HT₇-рецепторы серотонина (в меньшей степени 5-HT₆-, 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторы). Маритупирдин также является антагонистом гистаминовых H1-рецепторов. При этом маритупирдин не ингибирует белки-переносчики (обратный захват) нейромедиаторов, не взаимодействует с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и не обладает антихолинергическим действием. Данные фармакологические свойства обуславливают анксиолитический и антидепрессивный эффект препарата Авиандр¹.

Учитывая профиль действия препарата, актуально проведение пострегистрационных исследований для разработки конкретных рекомендаций по его применению в клинической практике. Проведение наблюдательных исследований продиктовано потребностью в сборе данных об использовании препарата в рутинной клинической практике, что позволит уточнить его профиль безопасности и эффективности у более широкого круга пациентов по сравнению с ограниченными выборками рандомизированных исследований.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Авиандр (МНН маритупирдин) у пациентов с ГТР в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Дизайн исследования. Настоящее исследование представляет собой многоцентровое проспективное пострегистрационное наблюдательное (неинтервенционное) исследование эффективности и переносимости лечения ГТР препаратом Авиандр (маритупирдин) в условиях реальной клинической практики. Сроки проведения исследования — с октября 2023 г. по март 2025 г.

В исследуемую когорту вошли пациенты с установленным диагнозом ГТР, которым был назначен или планировалось назначение препарата Авиандр в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз ГТР согласно МКБ-10;

- показатель по MoCA от 21 до 30 баллов (норма или умеренные когнитивные нарушения, пороговое значение 21 балл было выбрано как точка отсечения с наиболее оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, полученных при валидации шкалы [17]);
- назначение препарата Авиандр в соответствии с инструкцией в течение 1 мес до скрининга или на визите скрининга;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии неключения:

- известная аллергия, гиперчувствительность или противопоказания к приему препарата Авиандр;
- неспособность читать или писать; любые медицинские состояния, которые делают невозможным участие пациента в данном исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия.

Всего в исследование было включено 98 пациентов с ГТР, соответствующих критериям (рис. 1). Все пациенты получали препарат Авиандр перорально в фиксированной дозе 40 мг/сут (20 мг 2 раза в день) в течение 36 нед. Решение о назначении препарата принималось лечащим врачом независимо от включения пациента в исследование

Оцениваемые параметры:

- Первичная конечная точка: изменение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGN-A) на 36-й неделе относительно исходного уровня (неделя 0).
- Вторичные конечные точки:
 - доля респондеров (снижение балла SIGN-A $\geq 50\%$ от исходного);
 - доля пациентов, достигших ремиссии (SIGN-A ≤ 7 баллов);
 - динамика по шкалам MADRS (депрессия) и MoCA (когнитивные функции).
- Вмешивающиеся факторы: учитывались исходная тяжесть тревоги, статус предшествующего лечения ГТР, в том числе препаратом Авиандр («наивные»/«опытные»), возраст старше 65 лет, пременопауза у женщин.

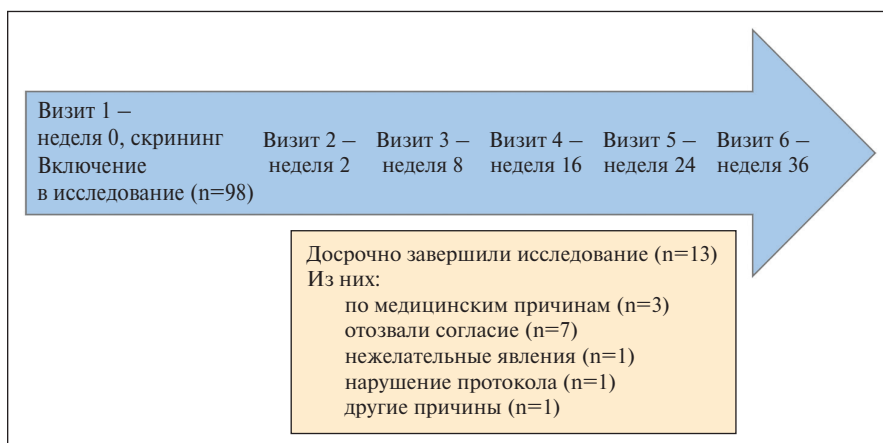


Рис. 1. Схема исследования
Fig 1. Research scheme

¹https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Психометрические опросники. Обследование пациентов проводилось в момент включения (визит 1, неделя 0). Последующие временные точки соответствовали 2, 8, 16, 24 и 36-й неделям терапии. Оценку проводили врачи-психиатры. Для оценки эффективности применялись стандартизированные валидированные шкалы: структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) [18], Шкала депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [19], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment; MoCA) [20].

Статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием специализированного программного обеспечения The R Project for Statistical Computing² версии 4.4.0. Непрерывные переменные описывались как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили], категориальные – как абсолютные и относительные (в процентах) частоты. Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных в выборке использовался тест Шапиро–Уилка. Для сравнения внутригрупповых измерений применялся парный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона в зависимости от распределения. Для межгрупповых сравнений использовались t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, ANOVA или критерий Краскала–Уоллиса. Сравнение частотных значений оценивалось с помощью теста χ^2 или Фишера. Уровень значимости был установлен как $p < 0,05$. Анализ первичной конечной точки проводился в популяции FAS (Full Analysis Set), включавшей всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата и имеющих хотя бы одно постбазовое измерение эффективности.

Этическая экспертиза. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, руководствами по надлежащей практике фармаконадзора ICH и ЕАЭС, действующим законодательством и нормативными требованиями Российской Федерации. Исследование было одобрено этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие до начала проведения любой из процедур исследования.

Результаты. В исследование было включено 98 пациентов с ГТР, получавших терапию Авиандром (табл. 1).

Средний балл по шкале SIGH-A на неделе 0 составил $22,06 \pm 5,80$, на неделе 36 – $6,90 \pm 6,20$, медиана составила 21 [18; 25] и 5 [3; 9] баллов соответственно. Результаты сравнения общего уровня тревоги до начала терапии и после 36 нед лечения Авиандром показали значительное снижение суммарных оценок по шкале SIGH-A. Средний общий балл снизился на $15,3 \pm 7$, медианный показатель – на 14 [11; 18] ($p < 0,001$; рис. 2).

Проведено межгрупповое и внутригрупповое сравнение общего балла по шкале SIGH-A в подгруппах с легким, умеренным и тяжелым уровнем тревоги. Исходные средние баллы по SIGH-A в группе с легкой тревогой

($n=19$) составили $15,37 \pm 1,71$, с умеренной ($n=52$) – $20,44 \pm 1,88$, с тяжелой ($n=27$) – $29,89 \pm 3,88$ балла; межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,001$; рис. 3). К 36-й неделе терапии было зафиксировано значимое снижение тревоги в каждой из подгрупп ($p < 0,001$). Наибольшее абсолютное снижение балла SIGH-A наблюдалось в группе с исходно тяжелой тревогой ($-19,41 \pm 10,84$ балла), что значительно превосходило показатели в группах с легкой ($-11,47 \pm 2,44$ балла; $p=0,022$) и умеренной ($-14,20 \pm 3,74$ балла; $p=0,003$) тревогой. При этом конеч-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Показатель	Значение
Возраст, годы: $M \pm \sigma$ Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	$39,88 \pm 15,72$ $38,50$ [26,00; 49,00] 18,00–81,00
Пол, n (%): мужской женский	24 (24,49) 74 (75,51)
Исходный уровень тревоги по SIGH-A, n (%): наличие симптомов тревожного расстройства (8–17 баллов) средняя выраженность тревожного расстройства (18–24 балла) тяжелая степень выраженности тревожного расстройства (25–56 баллов)	19 (19,39) 52 (53,06) 27 (27,55)
Исходный уровень депрессии по шкале MADRS, n (%): отсутствие депрессии (0–15 баллов) легкая депрессия (16–25 баллов) умеренная депрессия (26–30 баллов) тяжелая депрессия (>30 баллов)	64 (65,31) 24 (24,49) 5 (5,10) 5 (5,10)
Исходный уровень когнитивных функций по шкале MoCA, n (%): нормальные когнитивные функции (26–30 баллов) умеренные когнитивные нарушения (21–25 баллов)	82 (83,67) 16 (16,33)
Пациенты до 65 лет и старше, n (%): <65 ≥65	89 (90,81) 9 (9,19)
Женщины в менопаузе*, n (%): да нет	18 (18,37) 80 (81,63)
Статус лечения основного заболевания до включения в исследование**, n (%): «наивные» «опытные» в том числе принимавшие СИОЗС до включения в исследование	66 (67,35) 32 (32,65) 24 (24,49)

*Женщины в возрасте 40–50 лет включительно.

**При интервале между датой начала приема препарата Авиандр и датой включения в исследование более 2 нед субъект считался «опытным», менее 2 нед – «наивным».

²Руководство по использованию R в регулируемых клинических исследованиях, содержащее информацию о валидации данного программного обеспечения и о его соответствии регуляторным требованиям, можно найти по адресу: <https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>

ные показатели в группах легкой ($3,89 \pm 2,40$ балла) и умеренной ($6,10 \pm 3,84$ балла) тревоги значимо не различались ($p=0,129$), тогда как в группе тяжелой тревоги конечный балл оставался выше ($10,48 \pm 9,35$ балла; $p=0,027$ против группы легкой тревоги).

Сравнение динамики тревоги (по шкале SIGH-A) у пациентов с ГТР, ранее не леченных («наивные») и уже получавших терапию («опытные»), показало, что значимое и сопоставимое снижение балла тревоги к 36-й неделе наблюдалось в обеих подгруппах ($-14,65 \pm 6,90$ и $-16,13 \pm 7,18$ соответственно; $p<0,001$), без статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,621$; рис. 4).

Исходная тяжесть тревоги у пациентов в возрасте до 65 лет была несколько выше, чем в подгруппе 65 лет и старше ($22,29 \pm 5,78$ и $19,78 \pm 5,83$ соответственно), но различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,053$). В обеих подгруппах после 36 нед терапии

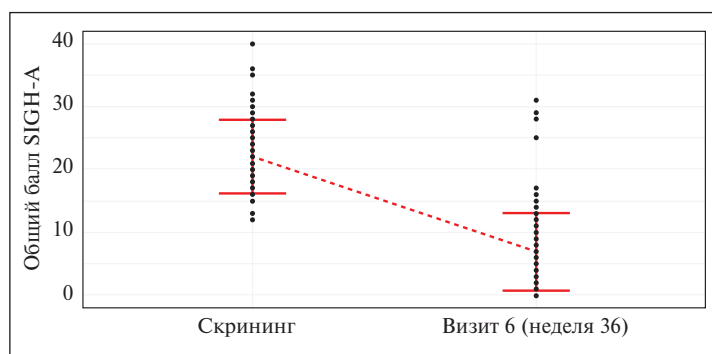


Рис. 2. Динамика общего балла по результатам SIGH-A на скрининге и на 36-й неделе³

Fig. 2. Dynamics of the total score based on the results of the SIGH-A at screening and at 36 weeks

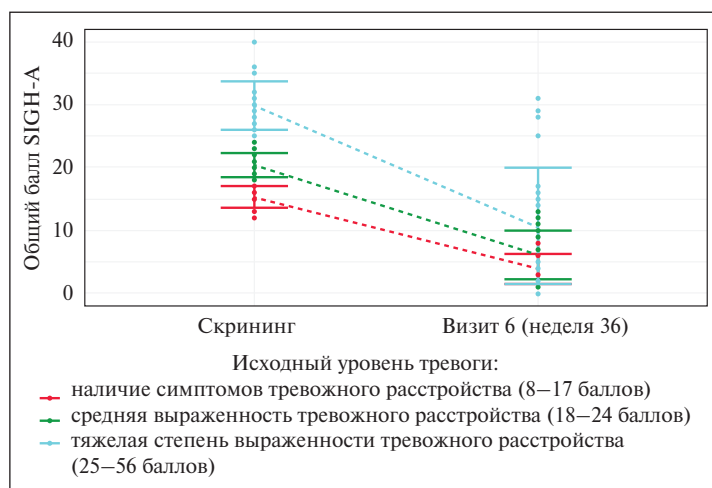


Рис. 3. Динамика общего балла по результатам SIGH-A на скрининге и на 36-й неделе у пациентов с разным исходным уровнем тревоги

Fig. 3. Changes in total scores on the SIGH-A at screening and at week 36 in patients with different baseline anxiety levels

наблюдалось значимое снижение балла по шкале SIGH-A ($-15,29 \pm 5,73$; $p<0,001$ и $-13,56 \pm 5,73$; $p=0,009$ соответственно), без статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,293$; рис. 5).

Тяжесть тревоги в подгруппе женщин в пременопаузе ($n=18$) до начала терапии Авиандром составила $22,39 \pm 7,19$, по окончании — $6,33 \pm 7,40$. Изменение общего балла за 36 нед терапии было статистически значимым ($p<0,001$) и составило $16,06 \pm 8,47$ (рис. 6).

Проведен анализ числа пациентов, ответивших на терапию (респондеров) и достигших ремиссии к каждому из визитов в течение 36-недельной терапии ГТР препаратом Авиандр (табл. 2 и 3).

Средний суммарный балл по шкале MADRS на фоне терапии Авиандром значимо снизился с $14,60 \pm 7,62$ на скрининге до $4,15 \pm 5,33$ на 36-й неделе. Изменения были статистически значимыми ($p<0,001$), снижение составило $10,35 \pm 7,75$ балла (рис. 7). Средний балл по шкале MoCA повысился с $27,40 \pm 1,91$ на 1-м визите до $29,00 \pm 1,54$ на 36-й неделе. Изменения были статистически значимыми ($p<0,001$), прирост составил $1,54 \pm 1,87$ балла (рис. 8).

Обсуждение. Проведенное 36-недельное проспективное исследование продемонстрировало высокую эффективность препарата Авиандр (маритупирдин) в терапии ГТР. Результаты работы свидетельствуют о значительном снижении тревожной симптоматики по данным SIGH-A — более чем на 15 баллов за 36 нед терапии. Ключевыми показателями эффективности стали уровни ответа на терапию и достижения ремиссии. К 36-й неделе лечения доля респондеров (снижение балла SIGH-A $\geq 50\%$) составила 83,7%, а доля пациентов, достигших ремиссии (SIGH-A ≤ 7), — 66,7%. График динамики достижения ремиссии демонстрирует постепенное нарастание эффекта: к 16-й неделе терапии ремиссии достигли более трети пациентов (38,46%), а к 24-й неделе этот показатель приближается к половине пациентов (47,78%). Такая относительно медленная скорость достижения ремиссии соответствует наблюдениям других авторов, отмечающих сложности с полным купированием тревоги у пациентов с ГТР при использовании различных методов лечения (включая комбинацию фармако- и психотерапии) [21–25].

Помимо противотревожного эффекта, отмечено положительное влияние терапии на депрессивные симптомы (значимое снижение балла по шкале MADRS) и когнитивные функции (значимое улучшение показателей по шкале MoCA). Поскольку Авиандр сочетает фармакологические свойства небензодиазепинового анксиолитика и антидепрессанта, его эффективность закономерно сопоставлять с обеими группами препаратов. Прямая анксиолитическая активность Авиандра по сравнению с бензодиазепиновыми анксиолитиками представляется менее отчетливой в начальный период, учитывая, что к 8-й неделе 50% редукции симптоматики достигают 30,61%, а ремиссии — только 8,42% пациентов. Однако исследования показывают, что эффективность монотерапии ГТР бензодиазепинами наиболее впечатляющая только в первые 4–8 нед терапии, но в дальнейшем

³Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: npr.imapress.net

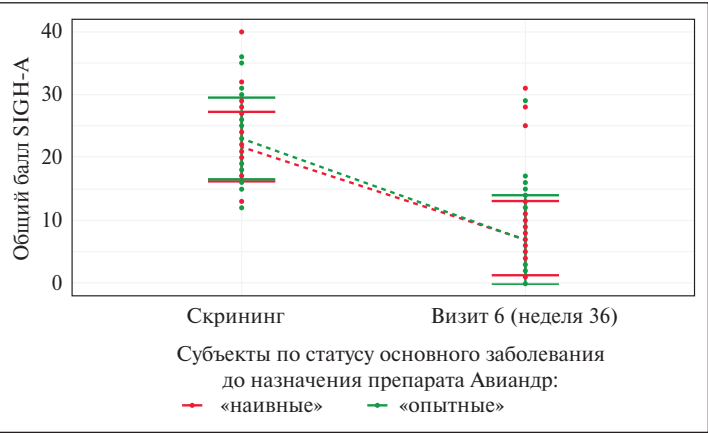


Рис. 4. Динамика общего балла по результатам SIGH-A на скрининге и на 36-й неделе в группах пациентов, ранее не леченных («наивные») и уже получавших терапию («опытные») **Fig. 4.** Dynamics of the total score based on the results of the SIGH-A at screening and at week 36 in groups of previously untreated ('naive') and previously treated ('experienced') patients

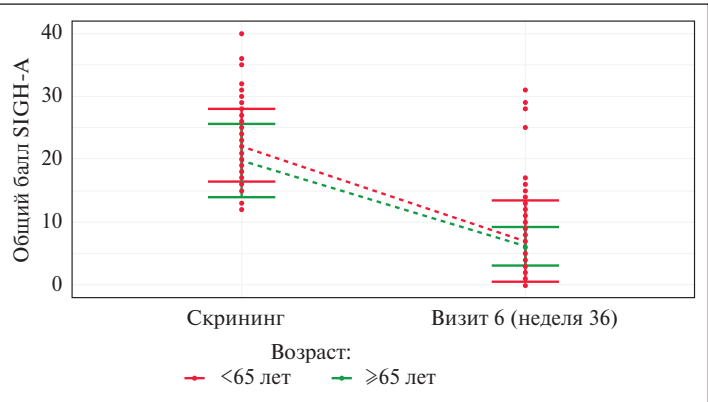


Рис. 5. Динамика общего балла по результатам SIGH-A на скрининге и на 36-й неделе в разных возрастных группах **Fig. 5.** Dynamics of the total score based on the results of the SIGH-A at screening and at 36 weeks in different age groups

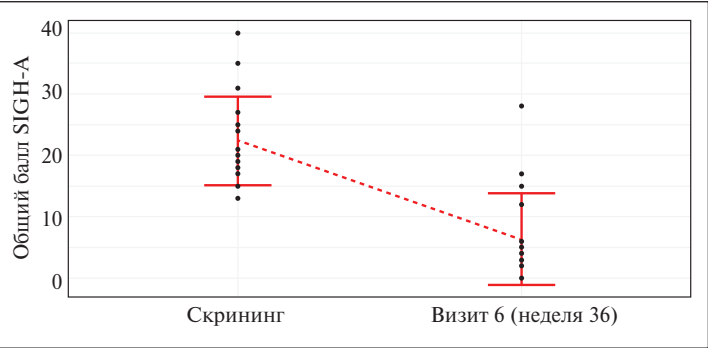


Рис. 6. Динамика общего балла по результатам SIGH-A на скрининге и на 36-й неделе у женщин в перименопаузе **Fig. 6.** Changes in total scores on the SIGH-A at screening and at 36 weeks in premenopausal women

Таблица 2. Частота снижения общего балла по результатам структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более от исходного значения в течение 36 нед терапии Авиандром
Table 2. The frequency of a decrease in the overall score according to the results of a structured Hamilton scale interview for anxiety assessment (SIGH-A) by 50% or more from the baseline value during 36 weeks of Aviandr therapy

Неделя обследования	Число пациентов с уменьшением суммы баллов по SIGH-A ≥50%, n (%)	95% ДИ (метод Клоппера–Пирсона)
0 (скрининг)	-	—
2	3 (3,06)	(0,64–8,69)
8	30 (30,61)	(21,7–40,74)
16	56 (57,14)	(46,75–67,1)
24	72 (73,47)	(63,59–81,88)
36	82 (83,67)	(74,84–90,37)

Примечание. Здесь и в табл. 3: 95% ДИ указан для относительных частот (%).

Таблица 3. Доля пациентов, достигших медикаментозной ремиссии синдрома тревоги (сумма баллов по SIGH-A ≤7) в течение 36 нед терапии Авиандром
Table 3. The proportion of patients who achieved drug-induced remission of anxiety syndrome (sum of SIGH-A scores <7) during 36 weeks of Aviandr therapy

Неделя обследования	Число пациентов с достижением медикаментозной ремиссии синдрома тревоги (сумма баллов по SIGH-A ≤7), n (%)	95% ДИ (метод Клоппера–Пирсона)
0 (скрининг)	-	—
2	2 (2,06)	(0,25–7,25)
8	8 (8,42)	(3,71–15,92)
16	35 (38,46)	(28,45–49,25)
24	43 (47,78)	(37,13–58,57)
36	64 (66,67)	(56,31–75,96)

неизбежный рост толерантности при постоянном приеме, а также проблемы лекарственной зависимости нивелируют их преимущества [22–26]. Исследований, посвященных монотерапии ГТР бензодиазепиновыми анксиолитиками, после 2005 г. проведено значительно меньше. Эта тенденция связана с одновременным раскрытием собственных противотревожных свойств у антидепрессантов из классов СИОЗС и СИОЗСН, которые не имеют нежелательных явлений в виде привыкания и формирования зависимости [22–25].

Сравнение эффективности Авиандра с терапией антидепрессантами при ГТР проводилось с учетом различных сроков лечения. При краткосрочном применении (8–10 нед) показатели эффективности Авиандра, оцененные по абсолютному снижению количества баллов по шкале тревоги и доле респондеров, оказались сопоставимы с данными литературы по СИОЗС и СИОЗСН [27–33]. Например, венлафаксин и дулоксетин демонстрируют разность изменений среднего общего балла по шкале Гамильтона около 3–3,5 по

сравнению с плацебо [29, 30]. Вортиоксетин показал клинически малозначимые отличия от плацебо, а его эффективность в отношении достижения ремиссии остается недоказанной [34].

При длительной терапии (12–36 нед) Авиандр также демонстрирует сопоставимый с другими препаратами терапевтический эффект. Исследования СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин) [11, 35] и СИОЗСН (венлафаксин) [13] подтверждают их эффективность при длительном лечении ГТР и профилактике рецидивов. Так, венлафаксин продемонстрировал 69% ответа через 6 мес по сравнению с 46% в группе плацебо, а его противорецидивная эффективность в течение 18 мес была значительной. Агомелатин в одном из исследований показал достаточно скромное превосходство над плацебо в профилактике рецидивов (30,7% vs 19,5%) со слабой статистической значимостью [36].

Сравнение с данными литературы, отражающими результаты психофармакотерапии ГТР различными препаратами, показало, что эффективность терапии Авиандром не уступает результатам применения известных лекарственных средств, используемых для лечения ГТР (а по некоторым показателям превосходит их). Показатели уменьшения тревоги, измеренные по снижению среднего суммарного балла шкалы SIGN-A ($-15,3 \pm 7$), оказались сходными с аналогичными данными при лечении ГТР антидепрессантами групп СИОЗС и СИОЗСН. Доля респондеров к 36-й неделе (83,7%) соответствует наиболее высоким показателям в исследованиях по фармакотерапии ГТР, а уровень ремиссии (66,67%) является клинически значимым достижением. При этом скорость развития эффекта Авиандра характеризуется постепенным нарастанием: к 8-й неделе терапии доля респондеров составляет 30,6%, что соответствует типичной динамике антидепрессантов и отличается от быстрого действия бензодиазепинов. Около 12-й недели терапии обычно наблюдается «точка перекреста», когда антидепрессанты начинают превосходить по эффективности анксиолитики, что особенно значимо при длительной терапии. Пролонгированное лечение анксиолитиками в настоящее время не применяется вследствие быстрого роста толерантности с закономерным падением эффективности, а также вследствие проблем формирования лекарственной зависимости.

По результатам проведенного исследования статистически значимое улучшение было отмечено во всех подгруппах пациентов, независимо от

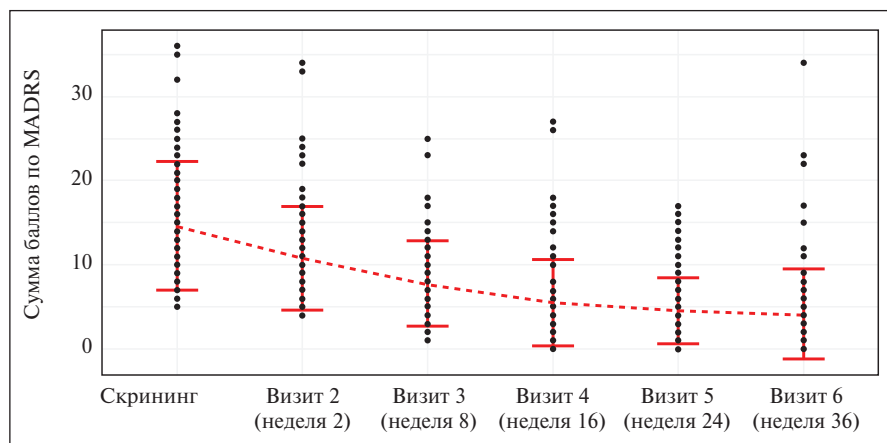


Рис. 7. Динамика суммарного балла по шкале MADRS в течение 36 нед терапии Авиандром

Fig. 7. Dynamics of the total MADRS score during 36 weeks of therapy with Aviator

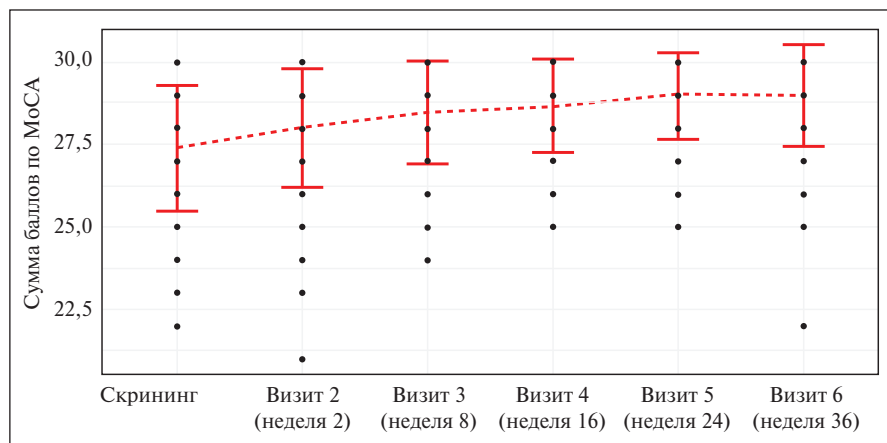


Рис. 8. Динамика суммарного балла по шкале MoCA в течение 36 нед терапии Авиандром

Fig. 8. Dynamics of the total MoCA score during 36 weeks of therapy with Aviator

исходной тяжести тревоги, статуса предшествующей терапии («наивные» vs «опытные» пациенты), возраста (до 65 лет и старше), репродуктивного статуса женщин.

Как у пациентов с умеренно выраженными проявлениями ГТР, так и в подгруппе с тяжелым течением заболевания наблюдалось сопоставимое по выраженности и динамике снижение баллов по шкале SIGH-A. При этом наибольшее снижение оценок по шкале ($-19,41 \pm 10,84$ балла) было зафиксировано у пациентов с изначально самым тяжелым уровнем тревоги, что отмечено и в некоторых литературных источниках [34]. Полученный результат свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале препарата, в том числе при лечении тяжелой тревоги.

В результате проведенного исследования также не отмечено значимого влияния наличия или отсутствия предшествующей психофармакотерапии и ее характера на эффективность Авиандра при лечении ГТР. Сопоставимые показатели ответа и ремиссии были достигнуты как у «наивных» (ранее не получавших психофармакотерапию), так и у «опытных» пациентов, получавших лечение другими психотропными средствами. Это позволяет как рекомендовать Авиандр в качестве первой линии терапии, так и рассматривать его в качестве варианта выбора при смене неэффективной схемы лечения.

Пожилой возраст не был связан со значимыми различиями в эффективности — пациенты в возрасте до 65 лет и пациенты старше 65 лет демонстрировали сходную положительную динамику. Хорошая эффективность и переноси-

мость у пациентов пожилого возраста является особенно важным клиническим преимуществом, учитывая повышенную чувствительность этой категории больных к побочным эффектам психотропных препаратов.

Высокий терапевтический ответ наблюдался у пациентов в перименопаузальном периоде. Учитывая, что менопаузальный переход является периодом повышенного риска как для дебюта, так и для усиления симптомов тревоги [37], применение Авиандра может быть перспективно для женщин, вступающих в фазу перименопаузы и нуждающихся в эффективном и безопасном контроле тревожной симптоматики.

Таким образом, продемонстрированная эффективность Авиандра в различных демографических и клинических подгруппах свидетельствует о его высоком клиническом потенциале при терапии широкого круга пациентов с ГТР.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что Авиандр (маритупирдин) — эффективный препарат для лечения больных с ГТР. Его эффективность сопоставима с таковой других препаратов, рекомендованных для лечения ГТР. Медленное начало действия сходно с таковым антидепрессантов, а высокие конечные показатели ремиссии и ответа делают его перспективной альтернативой для длительной терапии. На дальнейших этапах исследования планируется дифференцированное изучение влияния Авиандра на различные компоненты тревожной симптоматики и анализ профиля безопасности Авиандра при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Генерализованное тревожное расстройство: Клинические рекомендации. Электронное издание. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (дата обращения 20.10.2025). Generalized anxiety disorder: Clinical guidelines. Electronic publication. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (accessed 20.10.2025) (In Russ.).
2. Караваева ТА, Васильева АВ, Полторак СВ и др. Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015;(3):124-30. Karavaeva TA, Vasil'eva AV, Poltorak SV, et al. Diagnostic algorithm and criteria of generalized anxiety disorder. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2015;(3):124-30 (In Russ.).
3. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2156-66. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69865-6
4. Ромасенко ЛВ, Александровский ЮА, Махов ВМ и др. Генерализованное тревожное расстройство у пациентов общей медицинской практики: клиника, лечение. *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;(3):56-9. Romasenko LV, Aleksandrovskij YuA, Makhov VM, et al. Generalized anxiety disorder in patients of general medical practice: clinical features, therapy. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015;(3):56-9 (In Russ.).
5. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Sep;61(9):913-21. doi: 10.1001/archpsyc.61.9.913
6. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327-35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
7. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2001 Mar;24(1):19-39. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70204-5
8. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM, et al. The Age of Onset of Anxiety Disorders. *Can J Psychiatry*. 2017 Apr;62(4):237-46. doi: 10.1177/0706743716640757
9. Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 2):4-9.
10. Мосолов СН, Алфимов ПВ. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2015;(2):24-8. Mosolov SN, Alfimov PV. Algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2015;(2):24-8 (In Russ.).
11. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2005 Apr-Jun;17(2):65-9. doi: 10.1080/10401230590932326
12. Cardoner N, Gutierrez-Rojas L, Saiz P, et al. Does pregabalin offer potential as a first-line therapy for generalized anxiety disorder? A meta-analysis of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Front Pharmacol*. 2025 Feb 7;16:1483770. doi: 10.3389/fphar.2025.1483770
13. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jun 21;283(23):3082-8. doi: 10.1001/jama.283.23.3082

14. Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Dec;67(12):1274-81. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.170
15. Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova NV, et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov;143:436-44. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.10.008
16. Морозова МА, Сафарова ТП, Глускина ЛЯ и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(3):2-16. Morozova MA, Safarova TP, Gluskina LYa, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of Aviandr® in the treatment of generalized anxiety disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(3):2-16 (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001
17. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(1):37-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe
18. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
19. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
21. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(3):175-87. doi: 10.1080/15622970601110273
22. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jun;19(8):883-94. doi: 10.1080/14656566.2018.1472767
23. Mendez EM, Mills JA, Suresh V, et al. Trajectory and magnitude of response in adults with anxiety disorders: a Bayesian hierarchical modeling meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, and benzodiazepines. *CNS Spectr*. 2024 Jun;29(3):187-96. doi: 10.1017/S1092852924000142
24. Wang SM, Woo YS, Kim NY, et al. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 Aug 31;18(3):423-33. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.423
25. Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2059-68. doi: 10.1056/NEJMcpl502514
26. Иванец НН, Кинкулькина МА, Авдеева ТИ, Тихонова ЮГ. Отдаленные последствия длительного неконтролируемого употребления анксиолитических и снотворных препаратов в пожилом возрасте: проблема лекарственной зависимости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):47-59. doi: 10.17116/jnevro20151157147-59
27. Ivanets NN, Kinkul'kina MA, Avdeeva TI, Tikhonova YuG. Remote consequences of the long-term uncontrollable consumption of anxiolytics and hypnotics in elderly: a problem of drug dependence. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(7):47-59 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151157147-59
28. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Mar 11;342:d1199. doi: 10.1136/bmj.d1199
29. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005 Aug;87(2-3):161-7. doi: 10.1016/j.jad.2004.11.011
30. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 5;12(10):e0185865. doi: 10.1371/journal.pone.0185865
31. Li X, Zhu L, Zhou C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Mar 20;13(3):e0194501. doi: 10.1371/journal.pone.0194501
32. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 May;62(5):350-7. doi: 10.4088/jcp.v62n0508
33. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):968-74. doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.968
34. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):749-56. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.749
35. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2015 May;64:88-98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017
36. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Oct;9(5):495-505. doi: 10.1017/S1461145705005973
37. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):1002-8. doi: 10.4088/JCP.11m07493
38. Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas*. 2018 Feb;108:7-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 06.09.2025 / 24.11.2025 / 25.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Идея разработки препарата Авиандр и зарегистрированные права на этот препарат принадлежат авторам статьи А.В. Ивашенко и А.А. Ивашенко. Результаты представленной работы достигнуты в ходе реализации проекта с использованием мер государственной поддержки развития кооперации российских образовательных организаций высшего образования, государственных научных учреждений и организаций реального сектора экономики, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства, предусмотренных постановлением Правительства Российской Федерации от 09.04.2010 № 218. Работа выполнена в рамках соглашения с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 075-11-2023-016 от 28.02.2023 по теме «Создание высокотехнологичного производства активной фармацевтической субстанции инновационного лекарственного средства для комплексной терапии тревожных и депрессивных расстройств, в том числе ассоциированных с перенесенным COVID-19 и последствий участия в специальной военной операции». 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 idea for developing the drug Aviandr and the registered rights to this drug belong to the authors of the article, A.V. Ivaschenko and A.A. Ivaschenko. The results of the presented work were achieved during the implementation of the project with the use of state support measures for the development of cooperation between Russian higher education institutions, state scientific institutions and organisations in the real sector of the economy implementing comprehensive projects for the creation of high-tech production, as provided for by Resolution of the Government of the Russian Federation No. 218 of 9 April 2010. The work was carried out under an agreement with the Ministry of Education and Science of Russia on the provision of subsidy No. 075-11-2023-016 dated 28 February 2023 on the topic "Creation of high-tech production of an active pharmaceutical substance for an innovative drug for the complex therapy of anxiety and depressive disorders, including those associated with COVID-19 and the consequences of participation in a special military operation". 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.

Кинкулькина М.А. <http://orcid.org/0000-0001-8386-758X>
 Волель Б.А. <http://orcid.org/0000-0003-1667-5355>
 Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
 Морозов Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1324-9142>
 Ивашенко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9626-4822>
 Ивашенко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8479-0668>
 Иванец Н.Н. <http://orcid.org/0000-0002-0013-5031>
 Зилов В.Г. <http://orcid.org/0000-0003-3908-6801>
 Авдеева Т.И. <http://orcid.org/0000-0002-5109-1438>
 Тихонова Ю.Г. <http://orcid.org/0000-0001-6071-2796>
 Изюмина Т.А. <http://orcid.org/0000-0001-7432-863X>
 Беляева П.А. <https://orcid.org/0009-0009-8975-1911>
 Дедкова В.А. <https://orcid.org/0009-0007-8031-8949>
 Измайлова О.В. <https://orcid.org/0009-0006-7067-4651>
 Головкина Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-9754-8720>
 Гончарова Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-6034-9333>
 Горчаков Д.С. <https://orcid.org/0009-0008-5939-504X>
 Ивашенко А.А. <https://orcid.org/0009-0007-2725-1570>
 Морозов А.Е. <https://orcid.org/0009-0005-9542-1880>
 Тарасов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

Семаглутид замедляет прогрессирование когнитивных нарушений и патологических изменений в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера



Павлова А.К., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С.,
Потапов И.А., Романенко А.С., Сухоруков В.С., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В настоящее время агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР-ГПП-1) в связи с их комплексным механизмом действия, включающим (помимо общесоматических эффектов) влияние на нейропластичность, рассматриваются как перспективные препараты для лечения болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний. Это обуславливает необходимость детального изучения препаратов данной группы на соответствующих информативных экспериментальных моделях.

Цель исследования — охарактеризовать влияние семаглутида, одного из основных представителей класса АР-ГПП-1, на развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе и когнитивных нарушений у животных со стрептозоциновой моделью БА.

Материал и методы. Стрептозоцин в дозе 3 мг/кг вводили в боковые желудочки мозга крыс Wistar, а семаглутид в дозе 0,1 мг/кг — внутривентрикулярно (через день в течение 5 нед). Поведение животных оценивали в тестах «Распознавание нового объекта» и «Т-образный лабиринт». Через 9 нед после отмены препарата иммуноморфологическими методами выявляли влияние семаглутида на нейродегенеративные процессы в поле СА3 гиппокампа.

Результаты. Стрептозоцин вызывал ухудшение распознавания нового объекта и увеличение латентного периода захода в закрытый рукав Т-лабиринта, а также приводил к накоплению тау-белка, митохондриальным и синаптическим нарушениям в поле СА3 гиппокампа. Семаглутид значительно ослаблял вызываемое стрептозоцином нарушение памяти и депрессивно-подобное состояние и улучшал морфологические показатели целостности синапсов (по выявлению белков синаптофизина и PSD95), энергетического метаболизма нейронов (по выявлению ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования), а также снижал фосфорилирование тау-белка.

Заключение. На модели спорадической БА показано, что семаглутид ослабляет нарушения когнитивных функций у лабораторных животных, а также уменьшает выраженность морфологических нарушений в поле СА3 гиппокампа, причем нейропротекторный эффект препарата сохраняется после отмены терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; стрептозоциновая модель; семаглутид; гиппокамп.

Контакты: Анастасия Кирилловна Павлова; pav_nastasya@mail.ru

Для цитирования: Павлова А.К., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Потапов И.А., Романенко А.С., Сухоруков В.С., Иллариошкин С.Н. Семаглутид замедляет прогрессирование когнитивных нарушений и патологических изменений в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):54–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-54-60>

Semaglutide slows the progression of cognitive impairment and pathological changes in the hippocampus in a model of Alzheimer's disease

Pavlova A.K., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., Potapov I.A., Romanenko A.S., Sukhorukov V.S., Illarioshkin S.N.
Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., 125367 Moscow, Russia

Currently, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are considered promising drugs for the treatment of Alzheimer's disease (AD) and other neurodegenerative diseases due to their complex mechanism of action, which includes (in addition to general somatic effects) an impact on neuroplasticity. This necessitates a detailed study of drugs in this group using appropriate informative experimental models.

Objective: to characterise the effect of semaglutide, one of the main representatives of the GLP-1RAs class, on the development of neurodegenerative processes in the hippocampus and cognitive impairments in animals with a streptozocin (STZ) model of AD.

Material and methods. Streptozocin at a dose of 3 mg/kg was administered into the lateral ventricles of Wistar rats, and semaglutide at a dose of 0.1 mg/kg was administered intraperitoneally (every other day for 5 weeks). The behaviour of the animals was assessed in the 'Novel Object Recognition' and 'T-Maze' tests. Nine weeks after discontinuation of the drug, immunomorphological methods were used to determine the effect of semaglutide on neurodegenerative processes in the CA3 field of the hippocampus.

Results. Streptozocin caused impaired recognition of a new object and increased the latency period for entering the closed arm of the T-maze, as well as leading to tau protein accumulation and mitochondrial and synaptic abnormalities in the CA3 field of the hippocampus. Semaglutide significantly attenuated streptozocin-induced memory impairment and depression-like behaviour and improved morphological indicators of

synaptic integrity (based on the detection of synaptophysin and PSD95 proteins) neuronal energy metabolism (as determined by the detection of glycolysis and oxidative phosphorylation enzymes), and reduced tau protein phosphorylation.

Conclusion. *In a model of sporadic AD, semaglutide has been shown to attenuate cognitive impairment in laboratory animals and reduce the severity of morphological abnormalities in the CA3 region of the hippocampus, with the neuroprotective effect of the drug persisting after discontinuation of therapy.*

Keywords: *Alzheimer's disease; streptozocin model; semaglutide; hippocampus*

Contact: *Anastasia Kirillovna Pavlova; pav_nastasya@mail.ru*

For citation: *Pavlova AK, Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Olshansky AS, Potapov IA, Romanenko AS, Sukhorukov VS, Illarionov SN. Semaglutide slows the progression of cognitive impairment and pathological changes in the hippocampus in a model of Alzheimer's disease. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):54–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-54-60>*

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное возраст-зависимое нейродегенеративное заболевание и самая частая причина деменции в современном обществе. Развитие нейродегенерации при БА опосредовано целым рядом процессов: накоплением бета-амилоида в веществе мозга, формированием нейрофибриллярных клубков в гибнущих нейронах, фосфорилированием тау-белка, что нарушает нейрональные связи и синаптическую передачу в гиппокампе, коре больших полушарий и других отделах центральной нервной системы [1]. У пациентов с БА отмечаются также метаболические нарушения, включая нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность в периферических тканях и веществе мозга, что может усугублять прогрессирование патологического процесса через влияние на нейровоспаление, окислительный стресс и другие механизмы [2]. Существующая симптоматическая терапия БА не влияет на прогрессирование и прогноз болезни, а первый опыт применения антиамилоидных моноклональных антител показывает лишь небольшое (на 30%) снижение темпа нарастания когнитивных нарушений (КН) в начальной стадии БА [3, 4]. В связи с этим одной из ключевых задач остается поиск эффективных препаратов нейропротекторной направленности, способных замедлить или предотвратить развитие тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений.

Учитывая определенную общность молекулярных путей, вовлеченных в патогенез нарушений углеводного обмена и нейродегенерации альцгеймеровского типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР-ГПП-1), ранее разработанные для лечения сахарного диабета 2-го типа, могут быть перспективными для лечения БА [5]. В доклинических исследованиях на различных животных моделях продемонстрировано, что АР-ГПП-1 способны снижать накопление бета-амилоида в мозге, а также улучшать когнитивные функции (КФ), восстанавливая эпизодическую и пространственную память [6–8]. Помимо этого, АР-ГПП-1 могут уменьшать уровень продуцируемых митохондриями активных форм кислорода в гиппокампе мышей с моделью БА, снижая токсическое влияние бета-амилоида [6]. Одним из наиболее перспективных препаратов этой группы является семаглутид, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на ключевые механизмы локальной инсулинорезистентности в различных структурах мозга [9]. По сравнению с другими агонистами семаглутид имеет более длительный период полувыведения (около 7 дней) и высокое сродство к сывороточному альбумину в плазме крови [10], что обеспечивает устойчивое фармакологиче-

ское действие. В настоящее время препарат проходит клинические исследования при БА с ранним началом (т. е. при форме заболевания с выраженной генетической составляющей) [11]. Очевидна необходимость дальнейших исследований семаглутида, направленных на расширение показаний к его назначению, в том числе и при более поздней sporadicческой форме БА.

Для оценки эффективности новых соединений с потенциальным нейропротекторным действием нередко используется модель sporadicческой формы БА, основанная на интрацеребровентрикулярном введении нейротоксина стрептозоцина. Эта модель достаточно адекватно воспроизводит ключевые патологические изменения заболевания, включая накопление бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка, нейровоспаление и окислительный стресс [12].

Цель исследования — изучить влияние семаглутида на развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе и КН у животных при моделировании sporadicческой формы БА.

Материал и методы. Работа была проведена на самцах крыс линии Вистар (n=34), полученных из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая», в возрасте 3,5 мес, с массой тела 300–350 г на начало эксперимента. Все эксперименты проводились с соблюдением надлежащих биоэтических норм и рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии по работе с лабораторными животными, а также руководствуясь «Правилами работы с лабораторными грызунами и кроликами» (ГОСТ 33216–2014). Животные содержались в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к пище и воде, в режиме 12-часового чередования свет/темнота.

Хирургические процедуры. Стереотаксические операции проводили в соответствии с протоколом, подробно описанным ранее [13]. Раствор стрептозоцина (Abcam, Великобритания) в 0,9% NaCl в дозе 3 мг/кг вводили билатерально в боковые желудочки мозга [14]. Контрольным животным аналогично вводили 0,9% NaCl. Для анестезии применяли золетил 100 (Valdepharm, Франция; производитель растворителя — Delpharm Tours, Франция) в дозе 30 мг/кг и ксилу (Interchemie Werken “De Adelaar” B.V., Нидерланды) в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин («Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 0,04 мг/кг подкожно.

Введение препарата. Внутривентрикулярное введение 0,3 мл Семавика® (действующее вещество семаглутид 1,34 мг; ООО «Герофарм», Россия) в дозе 0,1 мг/кг начинали через 7 сут

после введения стрептозоцина и осуществляли через день в течение 5 нед, всего было проведено 16 инъекций.

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы:

- 1) ложнооперированные животные с интраперитонеальным введением физиологического раствора (группа «NaCl», $n=8$);
- 2) ложнооперированные животные с интраперитонеальным введением семаглутида (группа «NaCl+Сем», $n=8$);
- 3) крысы с инъекцией стрептозоцина и интраперитонеальным введением физиологического раствора (группа «СТЗ», $n=9$);
- 4) крысы с инъекцией стрептозоцина и интраперитонеальным введением семаглутида (группа «СТЗ+Сем», $n=9$).

Физиологическое исследование. Тестирование проводили через 3 мес после интравентрикулярного введения СТЗ (15 нед после начала введения семаглутида и 9 нед после отмены семаглутида соответственно).

Установка для проведения теста «Распознавание нового объекта» (РНО) представляла собой квадратное поле 97×97 см, с освещенностью 600 лк («Открытая Наука», Россия). Тестирование животного проводилось в течение 2 дней (сессий). В первый день (сессию) в установку помещались два объекта, одинаковых по форме и размеру, регистрировалось время контактирования животного с каждым из объектов. В норме оба объекта являются новыми и равнозначными, поэтому время исследования каждого должно быть сходным. На второй день (сессию) один из объектов заменялся на новый, отличный по форме. Регистрировалось время обнюхивания животным каждого из объектов. Время, затраченное на изучение нового объекта, служит показателем сохранения эпизодической гиппокамп-зависимой памяти. Индекс дискриминации оценивали как отношение разности времени исследования нового и знакомого объектов к суммарному времени исследования обоих объектов. Положительный индекс дискриминации свидетельствует о предпочтении нового объекта и сохранности памяти, отрицательный — о тревожности, сенсорных нарушениях и неврологическом дефиците [15].

Для оценки пространственной памяти животных использовали «Т-образный лабиринт» («Открытая наука», Россия). Установка приподнята над полом на 70 см, имеет два закрытых рукава с боковыми и торцевыми стенками высотой 30 см и открытый рукав без стенок. Ширина рукавов составляла 14 см, длина — 50 см, на их пересечении располагается площадка размером 14×14 см. В начале эксперимента крысу помещали на начало открытого рукава. Оценивали латентный период захода в закрытый рукав, а также степень невротизации животных по балльной шкале [16]. Тестирование прекращали, когда экспериментальное животное заходило в закрытый рукав. Максимальное время тестирования составило 180 с. Тестирование проводили в течение 2 дней (сессий).

Иммуноморфологическое исследование. Животных декапитировали, мозг извлекали и фиксировали в 4% растворе формалина. Готовили серии фронтальных криостатных срезов толщиной 10 мкм и выполняли иммунофлуоресцентное окрашивание по протоколам производителя антител. Для выявления связывания использовали соответствующие

вторичные антитела меченые Alexa Fluor 488 (Abcam, ab150077; 1:350) и Alexa Fluor 594 (Abcam, ab150112; 1:350). Срезы заключали в среду FluoroShield, содержащую флуорохром DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол) ядер клеток.

Морфометрия препаратов. Препараты документировали с помощью флуоресцентных микроскопов Nikon SMZ18 и Nikon Eclipse Ni-u, оснащенных соответствующими фильтрами для выявления использованных флуорохромов и CCD-камерами, пригодными для фотометрии. Морфометрическую оценку проводили в программах Nikon NIS Elements BR. Для анализа использовали серийные срезы передней трети гиппокампа (для каждого метода окрашивания использовали 6–12 срезов, взятых через 200 мкм). Интенсивность иммунофлуоресцентного окрашивания оценивали по средней яркости (в 256 градациях 8-битного изображения) в нейронах поля СА3 гиппокампа. Площадь областей гиппокампа оценивали в его ростральной трети, на изображениях препаратов, окрашенных на маркерный белок нейронов NeuN, выделяя области интереса вручную. Совместную локализацию синаптических белков PSD95 и SYP оценивали в поле СА3, на границе с *stratum lucidum*, как описано ранее [17, 18].

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 12.0 и GraphPad Prism 8. Для определения статистической значимости различий использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Фишера и Тьюки, непараметрический тест Краскелла—Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро—Уилка. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Семаглутид оказал положительное влияние на пространственную память и эмоциональное состояние экспериментальных крыс. В первый день в тесте РНО не было выявлено значимых различий времени изучения одинаковых предметов (куб) у крыс всех групп (рис. 1). Во второй день теста при предъявлении нового объекта время, затрачиваемое на его изучение, было значимо больше у животных контрольной группы ($p=0,0455$) и у животных групп с введением семаглутида: «NaCl+Сем» ($p=0,0293$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0411$) — по сравнению с временем изучения знакомого объекта, а у крыс группы «СТЗ» время взаимодействия с обоими объектами не различалось (см. рис. 1).

Индекс дискриминации был больше нуля в контрольной группе и группах после терапии семаглутидом. В группе «NaCl» он составил $0,44 \pm 0,05$, в группе «NaCl+Сем» — $0,38 \pm 0,1$ и в группе «СТЗ+Сем» — $0,39 \pm 0,1$. В группе «СТЗ» индекс оказался отрицательным ($-0,012 \pm 0,14$) и был значимо ниже по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0285$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0151$).

В первый день проведения теста «Т-образный лабиринт» был показан значимо больший латентный период перехода в закрытый рукав лабиринта (рис. 2) у крыс группы «СТЗ» по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0244$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0098$). Во второй день значимые различия латентного периода были выявлены между группами «СТЗ» и «NaCl+Сем» ($p=0,0039$), а также группами «NaCl+Сем» и «NaCl» ($p=0,0335$). У крыс группы «NaCl+Сем» латентный период перехода в закрытый рукав значимо различался при сравнении первого и второго дня ($p=0,0175$; см. рис. 2).

По соответствующей шкале невротизации было отмечено повышение суммарного балла (рис. 3) у опытных животных (группа «СТЗ») по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0496$) и «NaCl+Сем» ($p=0,0097$), тогда как у животных после терапии семаглутидом (группа «СТЗ+Сем») этот балл снижался ($p=0,0104$).

Данные морфологического исследования согласуются с результатами, полученными при поведенческом тестировании. Так, оценка площади гранулярного слоя зубчатой извилины (рис. 4) при окрашивании на нейрональный маркер NeuN показала значимое снижение площади гранулярного слоя как в группе, получавшей только СТЗ, — на 46% ($p<0,0001$), так и в группе «СТЗ+Сем» — на 28% по сравнению с контрольной группой, получавшей только семаглутид ($p=0,0036$). Однако разница между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» не была статистически значимой («СТЗ» — 172 ± 26 мкм против «СТЗ+Сем» — 228 ± 19 мкм; $p=0,1249$).

Морфометрическая оценка гранулярного слоя зубчатой извилины при окрашивании на нейрональный маркер NeuN показала значимое снижение площади гранулярного слоя как в группе, получавшей только СТЗ, — на 46% ($p<0,0001$), так и в группе «СТЗ+Сем» — на 28% по сравнению с контрольной группой, получавшей только семаглутид ($p=0,0036$). Однако разница между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» не была статистически значимой («СТЗ» — $172\pm 26,39$ против «СТЗ+Сем» — $228\pm 18,86$; $p=0,1249$). Площадь пирамидного слоя полей CA1–3 была также значимо ($p<0,001$) снижена у животных, получавших СТЗ, — на 23% («NaCl+Сем» — 434 ± 61 против «СТЗ» — 334 ± 50 при $p=0,0014$) и в меньшей степени — на 18% — в группе «СТЗ+Сем» («NaCl+Сем» — $433\pm 60,5$ против «СТЗ+Сем» — $353,9\pm 66,54$; $p=0,0155$) по сравнению с группой, получавшей только семаглутид.

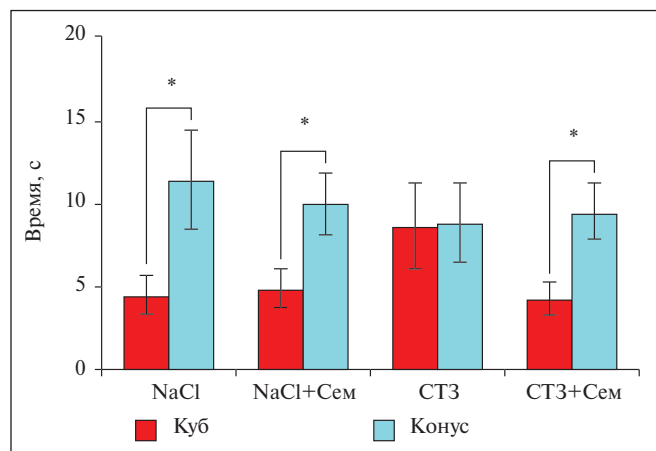


Рис. 1. Время изучения нового объекта в тесте РНО. Данные представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего; * — различия статистически значимы при сравнении времени изучения знакомого и нового объектов, $p<0,05$ (здесь и на рис. 2, 3)

Fig. 1. Time spent learning a new object in the NOR test. Data are presented as: mean \pm standard error of the mean; * — differences are statistically significant when comparing the time spent learning familiar and new objects, $p<0.05$ (here and in Fig. 2, 3)

Изменения в структурах гиппокампа при введении стрептозоцина сопровождались значительным увеличением интенсивности окрашивания на фосфорилированный тау-белок — тау-217 ($p=0,0022$). При этом семаглутид оказывал нейротекторное действие, препятствуя накоплению фосфорилированного тау-белка в группе «СТЗ+Сем» по сравнению с группой «СТЗ» ($p<0,0001$; см. рис. 4).

Повреждение гиппокампа под действием стрептозоцина также подтверждалось анализом интенсивности иммунофлуоресцентного окрашивания на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (ГАФДГ) в телах нейронов поля СА3 (см. рис. 3). В группе, получавшей СТЗ, окрашивание на СДГ было значимо снижено в нейронах поля СА3 гиппокампа по сравнению с контрольной группой ($p=0,0009$). Хотя между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» статистически значимых различий не выявили ($p=0,3132$), группа «СТЗ+Сем» не отличалась и от контрольной группы ($p=0,3418$), что указывает на тенденцию к восстановлению интенсивности окрашивания на СДГ под действием семаглутида. Интенсивность окрашивания пира-

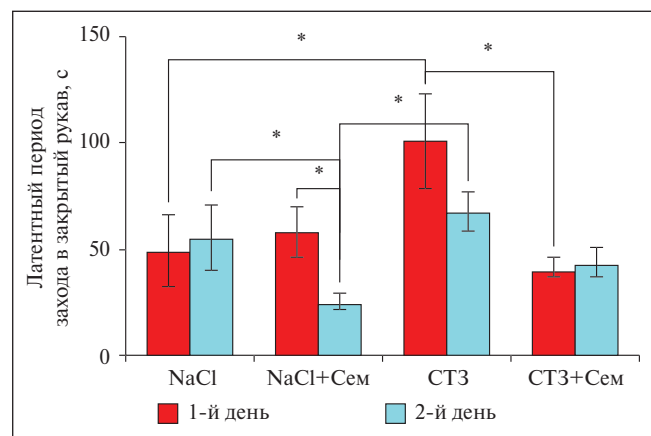


Рис. 2. Латентный период захода в закрытый рукав «Т-образного лабиринта»

Fig. 2. Latent period of entering the closed arm of the 'T-shaped maze'

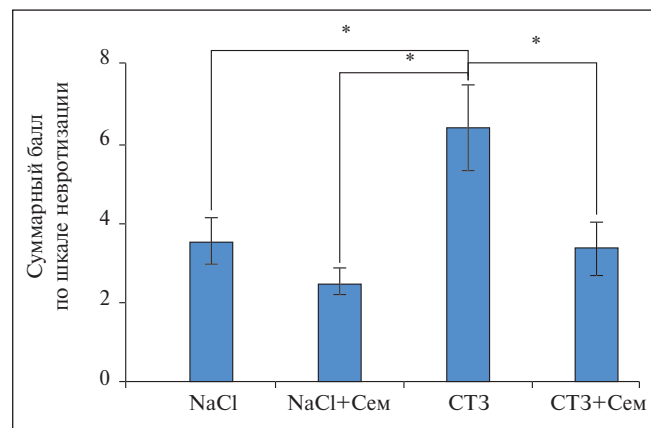


Рис. 3. Оценка суммарного балла по шкале невротизации в тесте «Т-образный лабиринт»

Fig. 3. Assessment of the total score on the neuroticism scale in the 'T-maze' test

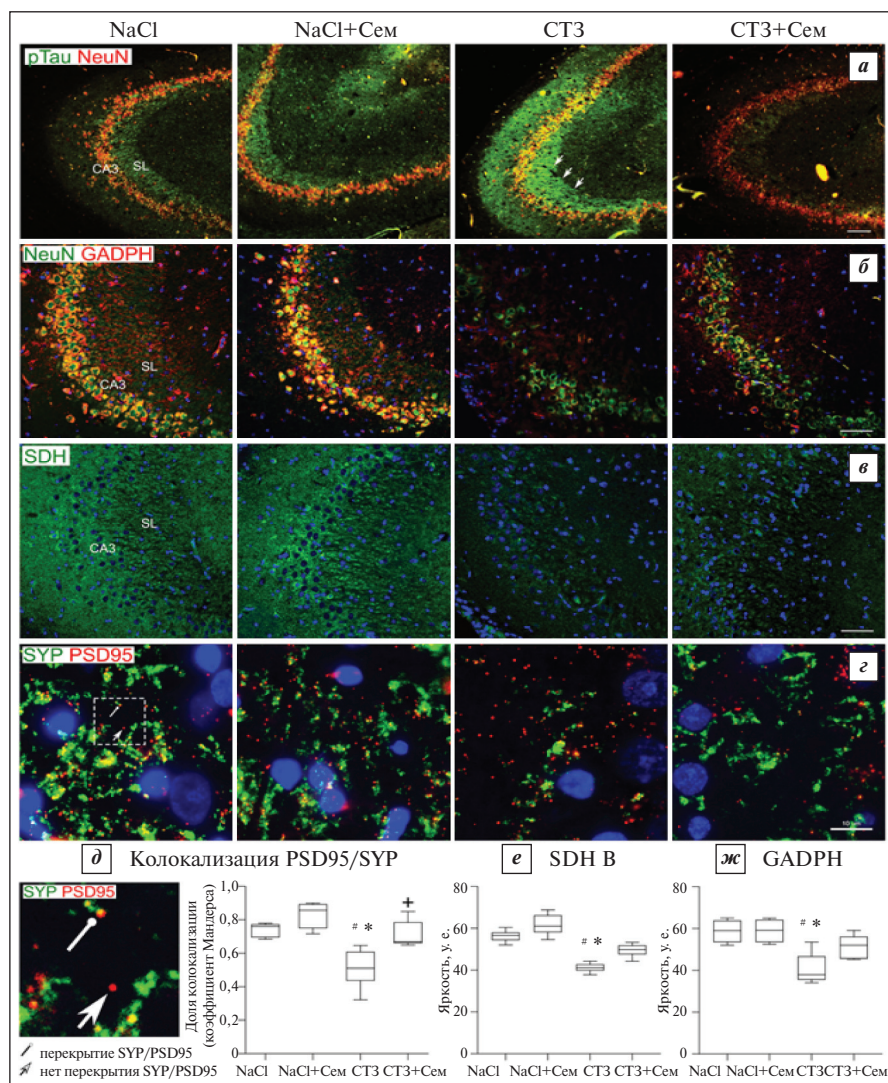


Рис. 4. Морфологические изменения в поле CA3 гиппокампа под действием стрептозоцина и их коррекция семаглутидом¹.

a — изменение интенсивности окрашивания на фосфорилированный тау-белок (зеленым) и маркерный белок нейронов NeuN (красным); *б* — изменение интенсивности окрашивания на ГАФДГ (красным) и NeuN (зеленым); *в* — изменение интенсивности окрашивания на СДГ (зеленым); *г* — выявление совместной локализации SYP (зеленым) и белка постсинаптического уплотнения PSD95 (красным); *д* — коэффициент совместной локализации Мандерса (на врезке стрелкой показаны области без перекрытия синаптических маркеров, указателем с точкой — области с перекрытием). Оценка яркости флуоресцентного иммуноокрашивания на СДГ (*е*) и ГАФДГ (*ж*). * — различия статистически значимы между группами «СТЗ» и «NaCl»; * — различия статистически значимы между группами «СТЗ» и «NaCl+Сем» при $p < 0,05$

Fig. 4. Morphological changes in the CA3 field of the hippocampus under the influence of streptozotocin and their correction with semaglutide.

a — change in staining intensity for phosphorylated tau protein (green) and NeuN neuron marker protein (red); *б* — change in staining intensity for GADPH (red) and NeuN (green); *в* — change in staining intensity for SDH (green); *г* — detection of co-localisation of SYP (green) and the postsynaptic density protein PSD95 (red); *д* — Manders' coefficient of co-localisation (the inset shows areas without overlap of synaptic markers with an arrow, and areas with overlap with a dot pointer); *е* — assessment of the brightness of fluorescent immunostaining for SDH; *ж* — assessment of the brightness of fluorescent immunostaining on GADPH. * — statistically significant differences between the 'STZ' and 'NaCl' groups; * — statistically significant differences between the 'STZ' and 'NaCl+Sem' groups at $p < 0,05$

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

мидных нейронов поля CA3 на ГАФДГ была значимо снижена в группе, получавшей стрептозоцин, по сравнению с контролем ($p=0,0008$). Лечение семаглутидом приводило к увеличению интенсивности окрашивания, однако, как и в случае с СДГ, статистически значимых различий между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» выявлено не было ($p=0,3294$).

Повреждающее влияние стрептозоцина на нейроны гиппокампа отражалось и в синаптических показателях (см. рис. 4). В слое *stratum lucidum* поля CA3 оценивали совместную локализацию окрашивания на белок постсинаптического уплотнения PSD95 и пресинаптический белок синаптофизин (SYP). Коэффициент Мандерса на совместное окрашивание значимо снижался у животных, получавших стрептозоцин ($p=0,0056$ по сравнению с контрольной группой), а семаглутид препятствовал снижению этого показателя. Группы «СТЗ» и «СТЗ+Сем» значимо различались ($p=0,0446$).

Таким образом, положительные поведенческие изменения, наблюдаемые при терапии семаглутидом, такие как улучшение памяти и снижение тревожно-подобного состояния, сочетаются с выявленным уменьшением накопления и фосфорилирования тау-белка и восстановлением синаптической организации гиппокампа под действием семаглутида. Восстановление синаптической пластичности способствовало улучшению КФ животных, таких как память и обучение.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы о том, что интрацеребровентрикулярное введение стрептозоцина приводит к выраженным КН, воспроизводя изменения поведения, сопоставимые с наблюдаемыми при спорадической форме БА [12, 19].

В нашей работе впервые на данной модели БА было выявлено улучшение КФ у крыс, получавших семаглутид: они демонстрировали более высокую способность различать знакомый и новый объекты в тесте «Распознавание нового объекта» по сравнению с животными, получавшими только токсин, что свидетельствует об улучшении функций распознавания, рабочей памяти и эмоционального состояния. Ранее сходные результаты были получены

и с другим препаратом из группы АР-ГПП-1 — лираглутидом: у мышей линии SAMP8 (модель возрастных нарушений) наблюдали тенденцию к улучшению дискриминационного индекса распознавания при воздействии препарата, что указывает на восстановление КФ [20]. Кроме того, на трансгенной модели БА (мыши APP/PS1) было продемонстрировано, что терапия лираглутидом значительно увеличивает время взаимодействия с новым объектом, свидетельствуя об улучшении памяти [21, 22].

Нами впервые было продемонстрировано улучшение пространственной памяти и ослабление тревожно-подобного состояния под влиянием семаглутида в тесте «Т-образный лабиринт». Другими авторами в классическом тесте «Водный лабиринт Морриса», используемом для выявления нарушений пространственной памяти, также были получены свидетельства нейропротекторных свойств АР-ГПП-1. Так, применение лираглутида и эксенатида на трансгенных мышиных моделях БА (линии 5xFAD и APP/PS1) и у крыс со стрептозоциновой моделью БА привело к лучшему запоминанию местоположения целевой платформы в водном лабиринте [6, 21, 23]. Более того, мыши, получавшие лираглутид, быстрее адаптировались к новой задаче по сравнению с контрольными животными [21], это также согласуется с нашими данными о том, что животные, получавшие семаглутид, быстрее находили закрытый рукав Т-образного лабиринта на второй день эксперимента.

Показанные нами позитивные когнитивные изменения соответствуют продемонстрированной в работе способности семаглутида подавлять нейродегенеративный процесс, в том числе снижать накопление фосфорилированного тау-белка — классического маркера БА. Эти результаты согласуются с данными об эффектах семаглутида на генетической модели БА у мышей линии 3xTg-AD, а также при введении лираглутида мышам в комбинированных моделях БА и сахарного диабета 2-го типа [24, 25]. Однако введение другого АР-ГПП-1 — эксенатида — мышам линии 3xTg-AD

не повлияло на агрегацию бета-амилоида и фосфорилированного тау-белка в нейронах CA1 гиппокампа [26], что может быть связано с разной фармакокинетикой различных представителей группы АР-ГПП-1 [10].

Полученные нами результаты указывают на способность семаглутида улучшать функцию дыхательной цепи митохондрий и гликолитических ферментов, нарушаемых введением стрептозоцина. Это дополняет данные литературы, полученные при исследовании влияния эксенатида на функции митохондрий и антиоксидантных систем у мышей 5xFAD [6]. На генетической модели БА (ассоциированной с геном пресенилина *PSEN-1*) эксенатид повышал активность гликолитических ферментов [24].

При БА показано снижение уровня синаптических белков (пресинаптического синаптофизина, синапсина-1, постсинаптического белка PSD-95) еще за несколько лет до появления клинических симптомов [27], а обнаруженное в нашей работе восстановление семаглутидом синаптических функций согласуется с результатами других авторов для эксенатида [6, 21, 22]. АР-ГПП-1 инициируют каскад cAMP/PKA/CREB, который играет решающую роль в нейропластичности, формировании долговременной памяти и выживании нейронов; предполагают также влияние этих препаратов на нейрогенез [28, 29]. В этом контексте представленные нами результаты подчеркивают важность использования модели с интрацеребровентрикулярным введением стрептозоцина как наиболее полно отражающей различные аспекты патогенеза БА. В целом, совокупность полученных данных позволяет рассматривать семаглутид как перспективный препарат для включения в схемы комбинированной терапии БА.

Заключение. Проведенное исследование выявило комплексное позитивное воздействие семаглутида на структурно-функциональное состояние нейронов гиппокампа при моделировании БА, а также способность препарата подавлять нейродегенеративный процесс, улучшать КФ и замедлять прогрессирование патологии у модельных животных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- Burillo J, Marques P, Jimenez B, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. doi: 10.3390/cells10051236
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
- Du H, Meng X, Yao Y, et al. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1033479. doi: 10.3389/fendo.2022.1033479
- An J, Zhou Y, Zhang M, et al. Exenatide alleviates mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2019;370:111932. doi: 10.1016/j.bbr.2019.111932
- Park JS, Kam TI, Lee S, et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):78. doi: 10.1186/s40478-021-01180-z
- Forny Germano L, Koehler JA, Baggio LL, et al. The GLP-1 medicines semaglutide and tirzepatide do not alter disease-related pathology, behaviour or cognitive function in 5XFAD and APP/PS1 mice. *Mol Metab*. 2024;89:102019. doi: 10.1016/j.mol-met.2024.102019
- Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making? *Neuropharmacology*. 2024;253:109952. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952
- Куркин ДВ, Бакулин ДА, Морковин ЕИ и др. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):347-80. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380
- Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Physiology and pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(4):347-80 (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380
- Cummings JL, Atri A, Feldman HH, et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2025;17(1):14. doi: 10.1186/s13195-024-01666-7

12. Kamat PK, Kalani A, Rai S, et al. Streptozotocin intracerebroventricular-induced neurotoxicity and brain insulin resistance: a therapeutic intervention for treatment of sporadic Alzheimer's disease (sAD)-like pathology. *Mol Neurobiol.* 2016;53(7):4548-62. doi: 10.1007/s12035-015-9384-y
13. Ставровская АВ, Воронков ДН, Шестакова ЕА и др. Стрептозоцин-индуцированная болезнь Альцгеймера как самостоятельный фактор риска развития гипергликемии у крыс линии Вистар. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(5):351-61. doi: 10.14341/probl12126
Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Shestakova EA, et al. Streptozotocin-induced Alzheimer's disease as an independent risk factor for the development of hyperglycemia in Wistar rats. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):351-61 (In Russ.). doi: 10.14341/probl12126
14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. Imprint. Amsterdam, Boston: Academic Press/Elsevier; 2007.
15. Szczepanska K, Bojarski AJ, Popik P, Malikowska-Racia N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. *Pharmacol Rep.* 2023;75(5):1291-8. doi: 10.1007/s43440-023-00516-x
16. Sweis BM, Bachour SP, Brekke JA, et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res.* 2016; 296:149-56. doi: 10.1016/j.bbr.2015.09.015
17. De Godoy MA, Saraiva LM, de Carvalho LRP, et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- β oligomers. *J Biol Chem.* 2018;293(6):1957-75. doi: 10.1074/jbc.M117.807180
18. Wernersson E, Gelali E, Girelli G, et al. Deconvolf enables high-performance deconvolution of widefield fluorescence microscopy images. *Nat Methods.* 2024;21(7):1245-56. doi: 10.1038/s41592-024-02294-7
19. Roy A, Sharma S, Nag TC, et al. Cognitive dysfunction and anxiety resulting from synaptic downscaling, hippocampal atrophy, and ventricular enlargement with intracerebroventricular streptozotocin injection in male Wistar rats. *Neurotox Res.* 2022;40(6):2179-202. doi: 10.1007/s12640-022-00563-x
20. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(4):877-88. doi: 10.3233/JAD-143090
21. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, et al. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2011;31(17):6587-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0529-11.2011
22. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt A:57-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.005
23. Palleria C, Leo A, Andreozzi F, et al. Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects. *Behav Brain Res.* 2017;321:157-69. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.004
24. Bomba M, Ciavardelli D, Silvestri E, et al. Exenatide promotes cognitive enhancement and positive brain metabolic changes in PS1-KI mice but has no effects in 3xTg-AD animals. *Cell Death Dis.* 2013;4(5):e612. doi: 10.1038/cddis.2013.139
25. Wang ZJ, Li XR, Chai SF, et al. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology.* 2023;240:109716. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109716
26. Carranza-Naval MJ, Del Marco A, Hierro-Bujalance C, et al. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:741923. doi: 10.3389/fnagi.2021.741923
27. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2016;30(12):4141-8. doi: 10.1096/fj.201600816R
28. Sharma VK, Singh TG. CREB: A multifaceted target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(14):1280-93. doi: 10.2174/1567205018666210218152253
29. Siddeeqe N, Hussein MH, Abdelmaksoud A, et al. Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative disorders: a large-scale propensity-matched cohort study. *Int Immunopharmacol.* 2024;143(Pt 3):113537. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113537

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

01.09.2025 / 11.11.2025 / 12.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (соглашение № 075-15-2024-638). 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 supported by the grant from the Ministry of Higher Education and Science of the Russian Federation for conducting major scientific projects in priority areas of scientific and technological development (Project No. 075-15-2024-638). 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.

Павлова А.К. <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>

Ставровская А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Воронков Д.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Ольшанский А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>

Потапов И.А. <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>

Романенко А.С. <https://orcid.org/0009-0000-6349-6566>

Сухоруков В.С. <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>



A bioinformatics driven map of pharmacogenomic variation and genetic variants in Alzheimer's disease therapy

Amukti D.P.¹, Kusumawardani N.¹, Estiningsih D.¹, Herlina T.¹, Nurinda E.¹, Indah Pratami R.²

¹Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Science, Alma Ata University, Yogyakarta, Indonesia;

²Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

¹Jl. Brawijaya No.99, Tamantirto, Kasihan, Bantul, Yogyakarta, 55183, Indonesia;

²Jl. Kapas 9, Semaki, Umbulharjo, Yogyakarta 55166, Indonesia

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that is the leading cause of dementia globally. First-line AD therapy using cholinesterase inhibitors such as donepezil, galantamine, and rivastigmine shows interindividual variation in effectiveness, indicating the involvement of genetic factors. This study aims to identify genetic variants that influence response to AD therapy through bioinformatics and pharmacogenomic approaches. Data were retrieved from PharmGKB and analyzed based on therapy efficacy, allele frequencies across populations (1000 Genomes), and gene expression (GTEx). Four SNP variants were found to be relevant: rs6494223 (CHRNA7), rs3793790 and rs2177370 (CHAT), and rs1803274 (BCHE). Specific genotypes such as CC (rs6494223), GG and AA (CHAT), and TT (rs1803274) showed better therapy response. Expression analysis showed that the CHAT gene is highly expressed in the brain, reinforcing its pharmacogenetic relevance. In contrast, CHRNA7 and BCHE showed high expression in non-neuronal tissues, yet still play a systemic role in acetylcholine metabolism. Variations in allele frequencies between populations were also identified, underscoring the importance of population-based therapeutic approaches. These results support the importance of simple genetic screening in the development of precision therapies for Alzheimer's. This study demonstrates that integrating pharmacogenomic and gene expression data can provide a better understanding of the heterogeneity of AD therapy response and open the possibility of personalized treatment based on the patient's genetic profile.

Keywords: Alzheimer's disease; SNP; pharmacogenomics; CHRNA7; CHAT; BCHE.

Contact: Danang Prasetyaning Amukti; danangpa@almaata.ac.id

For citation: Amukti DP, Kusumawardani N, Estiningsih D, Herlina T, Nurinda E, Indah Pratami R. A bioinformatics driven map of pharmacogenomic variation and genetic variants in Alzheimer's disease therapy. *Неврологи́я, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):61–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-61-68>

Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disorder and accounts for over 60% of dementia cases worldwide. It is characterized by the accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain, leading to synaptic damage and gradual neuronal death [1, 2]. The main clinical symptoms of AD include memory loss, cognitive impairment, disorientation, and impaired executive function, ultimately significantly impacting patients' quality of life [3]. With increasing global life expectancy, the prevalence of AD is expected to continue to rise, making it a major challenge facing 21st-century healthcare systems. In an effort to control symptoms and slow disease progression, cholinesterase inhibitors such as donepezil, galantamine, and rivastigmine have become first-line pharmacological therapies for AD [4, 5]. These drugs work by increasing the concentration of acetylcholine in the synaptic cleft, which is believed to decrease due to damage to cholinergic neurons. Although the widespread use of cholinesterase inhibitors has demonstrated beneficial clinical effects in some patients, the response to these therapies is highly heterogeneous [6]. Some patients experience improvements in cognitive function, while others show no significant changes or even experience side effects. This phenomenon indicates deeper biological determinants, one of which is genetic factors [6].

As the fields of pharmacogenomics and bioinformatics have advanced, a number of genetic variants have been identified as being associated with response to AD therapy [7]. Genes such as

CHRNA7 (cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit), CHAT (choline O-acetyltransferase), and BCHE (butyrylcholinesterase) plays a crucial role in the cholinergic neurotransmission pathway, which is the primary target of cholinesterase inhibitors [8]. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in these genes are thought to influence drug pharmacodynamics and pharmacokinetics, thus impacting therapeutic efficacy [9]. However, existing research findings remain inconsistent across studies, and a comprehensive understanding of gene-drug interactions in Alzheimer's patients remains limited. This creates an urgent need for the integration of genetic and pharmacological data to optimize individualized therapies [10].

This study aims to conduct an integrative bioinformatics and pharmacogenomics analysis of genetic variants associated with cholinesterase inhibitor efficacy in AD patients [7]. Utilizing evidence-based data from PharmGKB and a bioinformatics approach to allele frequencies, genomic locations, and clinical relevance, this study seeks to identify genetic profiles that can predict response to therapy [10, 11]. The results of this study are expected to contribute to the development of precision medicine strategies in neurology, particularly in personalizing Alzheimer's treatment based on patient genetic characteristics. A deeper understanding of the relationship between genetics and drug response will also broaden insights into disease mechanisms and open up opportunities for more effective and safe therapies.

Material and methods. Research Design and Strategy. This exploratory descriptive study, using a bioinformatics approach, aimed to evaluate the influence of genetic variants on the response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease patients [12]. The analysis was based on secondary data using validated open sources, focusing on two main approaches: population analysis (allele frequency) and genetic expression.

Data Sources and Variant Selection. Genetic variant data were obtained from the Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) using the keywords "Alzheimer's disease", "donepezil", "galantamine", and "rivastigmine". Variants included in the study were selected based on the following criteria:

1. Associated with effectiveness or response to Alzheimer's therapy.
2. Having information on SNP ID, gene name, relevant drug, and reported phenotype.
3. Accompanied by a minimum level of evidence of Level 3 from PharmGKB.

Population Frequency Analysis. Population Frequency Analysis An allele frequency analysis was performed from the 1000 Genomes Project (Phase1) database, which includes major world populations: Africa (AFR), America (AMR), Asia (ASN), and Europe (EUR). The frequency data were used to identify potential differences in therapy response based on the genetic background of the populations [13].

Genetic Expression Analysis. Gene expression data were obtained through searches of relevant literature and public gene expression databases, such as GTEx (Genotype-Tissue Expression) or expression references available at PharmGKB. The focus of the analysis was to determine whether genes containing selected variants (such as *CHRNA7*, *CHAT*, *BCHE*) have significant expression in brain tissues, particularly the cerebral cortex and hippocampus, relevant to Alzheimer's pathophysiology [14].

Data Presentation and Interpretation. Data are presented in descriptive tables that include information on SNPs, genes, associated drugs, phenotypes, allele frequencies in the population, and gene expression. Interpretation is narrative, emphasizing the biological and clinical relevance of each variant to the potential therapeutic response of Alzheimer's patients.

Results. Bioinformatics analysis of data from PharmGKB identified four genetic variants (SNPs) relevant to the effectiveness of cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease patients. All variants were classified as efficacy phenotypes and had Level of Evidence 3, indicating support from the scientific literature but not yet reaching a high level of clinical validation. The rs6494223 variant is located in the *CHRNA7* gene, which plays a key role in the cholinergic neurotransmission pathway in the brain. This SNP is known to be associated with response to three types of cholinesterase inhibitors donepezil, galantamine, and rivastigmine [15]. Although there is no strong correlation between studies, the data suggest that certain genotypes, such as CC or CT, may be associated with a better response than TT. Furthermore, two important variants were identified in the *CHAT* gene: rs3793790 and rs2177370 [16]. The rs3793790 variant is associated with response to donepezil, galantamine, and rivastigmine, while rs2177370 is associated only with donepezil. Early studies suggest that individuals with the GG genotype for rs3793790 or AA for rs2177370 may exhibit a better response to therapy compared to those with the other genotypes. A fourth variant, rs1803274, is found in the *BCHE* gene, which affects acetylcholine metabolism in the central nervous system. This SNP has been associated with the effectiveness of donepezil therapy, as well as with cognitive impairment associated with Alzheimer's. The TT genotype for this variant has been reported to have a better response to therapy than CC, which tends to indicate resistance to treatment [17]. The four variants identified in this study are all non-pediatric (pediatric category: FALSE), confirming the relevance of this pharmacogenetic study to the adult population. These findings provide an initial insight into the genetic contribution to variation in response to cholinesterase inhibitor therapy and open the possibility of developing more personalized therapies for Alzheimer's patients based on their genetic profile.

Variant Analysis of rs6494223 in Genes *CHRNA7*. Variants rs6494223 is an SNP located in the gene *CHRNA7* (cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit), which plays a key role in the cholinergic neurotransmission pathway in the brain [18]. This gene encodes the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor subunit, which is known to be involved in modulating neurotransmitter release, synaptic plasticity, and cognitive function processes highly relevant in the pathophysiology of Alzheimer's disease. According to PharmGKB data, the allele CC on rs6494223 is associated with better response to donepezil therapy, indicated by slower decline in cognitive decline compared to genotype CT and TT. However, the literature shows inconsistencies: several other studies have reported conflicting results or even found no significant association between genotype and response to donepezil. This suggests that in addition to genetic factors, other clinical and environmental aspects may influence the effectiveness of therapy. Genotype CT showed a moderate response to donepezil therapy, with better clinical outcomes compared to TT, but worse than CC. Meanwhile, patients with genotype TT tend to experience the low-

Table 1. *List of genetic variants (SNPs) associated with cholinesterase inhibitor therapy response in Alzheimer's disease patients based on data from PharmGKB*

Variant	Gene	Drugs	Phenotype Categories	Phenotype	Pediatric	Level	PharmGKB ID
rs6494223	<i>CHRNA7</i>	donepezil; galantamine; rivastigmine	Efficacy	Alzheimer's disease	FALSE	3	1444686893
rs3793790	<i>CHAT</i>	donepezil; galantamine; rivastigmine	Efficacy	Alzheimer's disease	FALSE	3	1447814424
rs2177370	<i>CHAT</i>	donepezil	Efficacy	Alzheimer's disease	FALSE	3	1447943640
rs1803274	<i>BCHE</i>	donepezil	Efficacy	Alzheimer's disease; Cognitive disorders	FALSE	3	1449564963

est response to therapy, with a more rapid progression of cognitive decline. However, as with other genotypes, these data still require further study because existing studies have produced inconsistent results. Overall, the presence of the SNP rs6494223 in *CHRNA7* showed potential as a predictive biomarker in Alzheimer’s therapy, particularly for donepezil. However, clinical interpretation should be approached with caution given the variability of findings across populations and the need for further validation studies with prospective designs and large sample sizes [19].

Variant Analysis of rs3793790 in Genes CHAT. Variants rs3793790 is an SNP in a gene *CHAT* (choline O-acetyltransferase), a key enzyme involved in acetylcholine biosynthesis in the central nervous system. Changes in the expression or function of this gene may affect the effectiveness of cholinesterase inhibitor therapy, which works by increasing acetylcholine levels in the synaptic cleft [20]. According to data from PharmGKB, individuals with the genotype GG show best therapeutic response to donepezil, galantamine, and rivastigmine compared with genotype AA and AG. The more optimal therapeutic effect in the GG genotype is likely related to increased efficiency of the cholinergic pathway through activity Undisturbed *CHAT*. In contrast, the genotype AA associated with the lowest therapeutic response, which can potentially lead to suboptimal clinical outcomes. Patients with the genotype AG showed an intermediate response,

better than AA but not as good as GG. However, as with other variants, therapeutic response can also be influenced by non-genetic factors, such as age, comorbid conditions, and drug interactions. These findings support the potential *CHAT*-rs3793790 as a candidate pharmacogenetic biomarker in personalized Alzheimer’s therapy. Identification of patient genotypes for this SNP may aid in optimizing cholinesterase inhibitor drug selection and dosage [21].

Variant Analysis of rs2177370 in Genes CHAT. Variants rs2177370 also found in genes *CHAT*, which is a key enzyme in the synthesis of the important neurotransmitter acetylcholine, is drastically reduced in patients with Alzheimer’s disease [22]. This SNP is specifically associated with response to donepezil, one of the first-line drugs in cholinesterase inhibitor therapy. The analysis results showed that patients with the genotype AA own the best response to donepezil therapy, compared with genotype AG and GG. This increased effectiveness is likely due to higher efficiency of acetylcholine production through enzyme expression or activity. *CHAT* optimal. Patients with genotype AG also showed an increased response compared to GG, although not as large as that observed in genotype AA. On the other hand, the genotype GG associated with the lowest therapeutic response, which may be associated with more rapid symptom progression or lack of clinical improvement. This variation indicates that rs2177370 has the

Table 2. *The relationship between the rs6494223 genotype in the CHRNA7 gene and the response to donepezil therapy in Alzheimer’s disease patients*

Variant	Allele	Phenotype	PharmGKB ID
rs6494223	CC	Patients with the CC genotype and Alzheimer’s disease may have an improved response to donepezil (slower cognitive decline) as compared to patients with the CT and TT genotypes, although this is contradicted by another study which showed the opposite, and another which showed no association between genotype and response to donepezil in patients with Alzheimer’s disease. Other clinical and genetic factors may also influence response to donepezil in patients with Alzheimer’s disease	1444686893
	CT	Patients with the CT genotype and Alzheimer’s disease may have an improved response to donepezil (slower cognitive decline) as compared to patients with the TT genotype, and a worse response as compared to the CC genotype. This is contradicted by another study which showed the opposite, and another which showed no association between genotype and response to donepezil in patients with Alzheimer’s disease. Other clinical and genetic factors may also influence response to donepezil in patients with alzheimer’s Disease	
	TT	Patients with the TT genotype and and Alzheimer’s disease may have a worse response to donepezil (faster cognitive decline) as compared to patients with the CT and CC genotypes, although this is contradicted by another study which showed the opposite, and another which showed no association between genotype and response to donepezil in patients with Alzheimer’s disease. Other clinical and genetic factors may also influence response to donepezil in patients with Alzheimer’s disease	

Table 3. *The relationship between the rs3793790 genotype in the CHAT gene and the response to donepezil, galantamine, and rivastigmine therapy in Alzheimer’s disease patients*

Variant	Allele	Phenotype	PharmGKB ID
rs3793790	AA	Patients with the AA genotype and Alzheimer’s disease may have a decreased response to donepezil, galantamine, or rivastigmine as compared to patients with the AG or GG genotype. Other genetic and clinical factors may also influence a patient’s response to donepezil, galantamine, and rivastigmine	1447814424
	AG	Patients with the AG genotype and Alzheimer’s disease may have a decreased response to donepezil, galantamine, or rivastigmine as compared to patients with the GG genotype. Other genetic and clinical factors may also influence a patient’s response to donepezil, galantamine, and rivastigmine	
	GG	Patients with the GG genotype and Alzheimer’s disease may have increased response to donepezil, galantamine, or rivastigmine as compared to patients with the AA or AG genotype. Other genetic and clinical factors may also influence a patient’s response to donepezil, galantamine, and rivastigmine	

potential to be an important pharmacogenetic marker in predicting donepezil effectiveness. However, it should be noted that drug metabolism and effectiveness are also influenced by other genetic factors beyond *CHAT*, as well as by clinical and environmental factors [22].

Variant Analysis of rs1803274 in Genes *BCHE*. Variants rs1803274 is one of the important SNPs in the gene *BCHE* namely an enzyme that plays a role in the degradation of acetylcholine and works as an alternative metabolic pathway when acetylcholinesterase (AChE) activity is disrupted [23]. Changes in function *BCHE* can affect the availability of acetylcholine in the synaptic cleft and the effectiveness of therapy with cholinesterase inhibitors, particularly donepezil and rivastigmine. Data from PharmGKB show that patients with the genotype TT own best therapeutic response to cholinesterase inhibitors, with the possibility of more significant improvement in cognitive symptoms compared to genotype CT and CC. This higher efficacy may be due to lower *BCHE* enzyme activity in the TT genotype, thus prolonging the cholinergic effect of the drug. In contrast, the TT genotype CC associated with the lowest therapeutic response, thought to be due to higher *BCHE* enzymatic activity, which accelerates acetylcholine degradation and reduces drug effectiveness. Genotype CT showed variable responses: some patients performed better than CC but not as well as TT, indicating a partial heterozygote effect. These findings strengthen the role of rs1803274 as a potential pharmacogenetic biomarker in tailoring Alzheimer's therapy. However, as with other variants, clinical response is also strongly influenced by external factors and indi-

vidual patient characteristics, so interpretation of the results must be carried out comprehensively [24].

Population Frequency Analysis and Functional Annotation of Variants. Allele frequency analysis based on data 1000 Genomes Project Phase 1 indicates variations in the distribution of alleles for each genetic variant across populations [25, 26]. These differences are important to consider because they may influence the potential for different therapeutic responses in certain ethnic groups. rs6494223 on genes *CHRNA7* have allele frequencies T relatively high in Asian (ASN=0.59) and American (AMR=0.43) populations, but lower in European (EUR=0.38) populations. This variant is intronic and showed no evolutionary constraint based on GERP and SiPhy scores, indicating that this position is not very evolutionarily conservative. Two other variants, rs3793790 And rs2177370, both located in the gene *CHAT* and also has a nature intronic without evidence of evolutionary constraint. However, both show high allele frequencies in Asian (ASN=0.82 and 0.79) and American (AMR=0.73 and 0.53) populations, which may have implications for differences in treatment response across ethnicities [14]. In contrast, the variant rs1803274 on genes *BCHE* is the only variant that is missense and show positive evolutionary constraints, both based on scores GERP and SiPhy. This suggests that mutations at this position are more likely to have a significant biological impact. Allele frequency T in this variant was quite low across all populations (between 0.13P0.19), which may indicate that the risk genotype is relatively rare but has the potential to strongly influence the response to cholinesterase inhibitors [25].

Table 4. *The relationship between the rs2177370 genotype in the CHAT gene and the response to donepezil therapy in Alzheimer's disease patients*

Variant	Allele	Phenotype	PharmGKB ID
rs2177370	AA	Patients with the AA genotype and Alzheimer's disease may have an increased response to donepezil compared to patients with the AG or GG genotype. Other genetic and clinical factors may also impact the metabolism of donepezil	1447943640
	AG	Patients with the AG genotype and Alzheimer's disease may have increased response to donepezil compared to patients with the GG genotype. Other genetic and clinical factors may also impact the metabolism of donepezil	
	GG	Patients with the GG genotype and Alzheimer's disease may have a decreased response to donepezil compared to patients with the AA or AG genotype. Other genetic and clinical factors may also impact the metabolism of donepezil	

Table 5. *The relationship between the rs1803274 genotype in the BCHE gene and the response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease patients*

Variant	Allele	Phenotype	PharmGKB ID
rs1803274	CC	Patients with the CC genotype and Alzheimer's disease may be less likely to respond to treatment with cholinesterase inhibitors as compared to patients with the TT genotype. Other genetic and clinical factors may also influence response to cholinesterase inhibitors	1449564963
	CT	Patients with the CT genotype and Alzheimer's disease may be less likely to respond to treatment with cholinesterase inhibitors as compared to patients with the TT genotype, or more likely to respond as compared to patients with the CC genotype. Other genetic and clinical factors may also influence response to cholinesterase inhibitors	
	TT	Patients with the TT genotype and Alzheimer's disease may be more likely to respond to treatment with cholinesterase inhibitors as compared to patients with the CC genotype. Other genetic and clinical factors may also influence response to cholinesterase inhibitors	

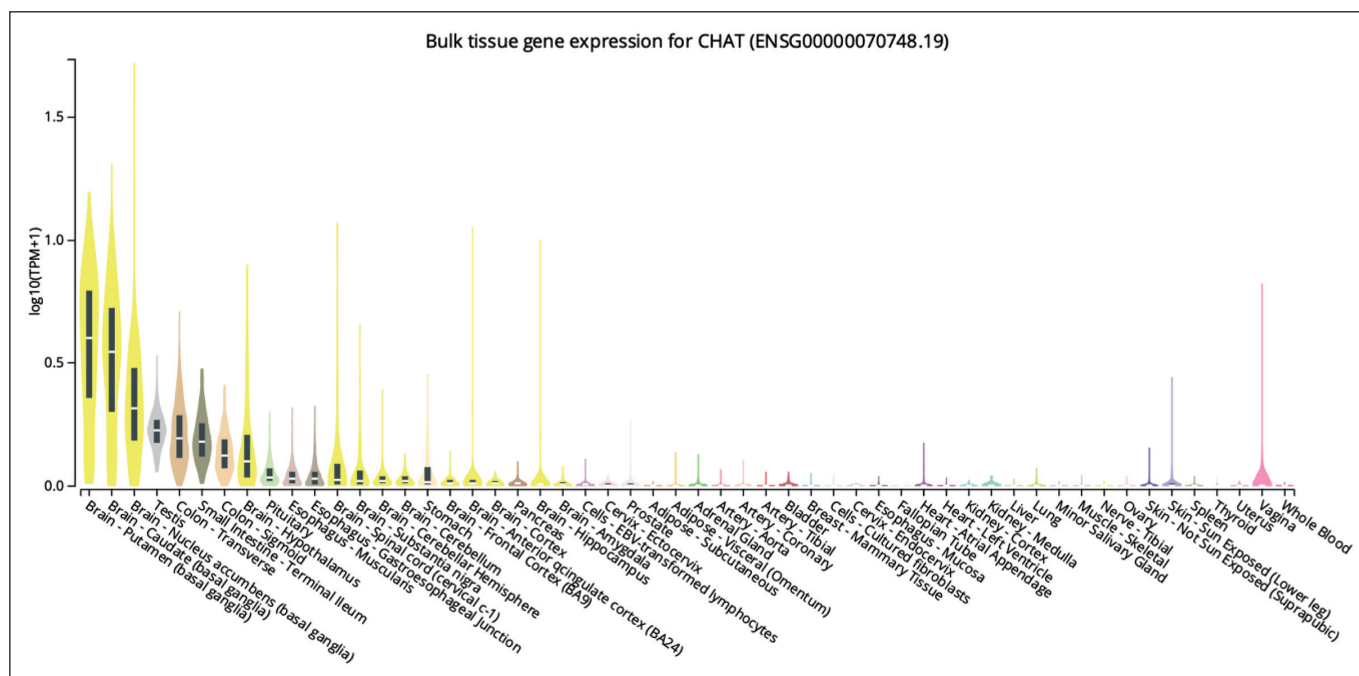


Fig. 2. Gene expression profile *CHAT* in various human body tissues

inhibitors systemically, particularly related to drug metabolism and bioavailability. These findings support the importance of considering non-neuronal tissue expression in the pharmacogenetic interpretation of Alzheimer's treatment [31].

Discussion. This study revealed that four genetic variants rs6494223 (*CHRNA7*), rs3793790 and rs2177370 (*CHAT*), and rs1803274 (*BCHE*) have the potential to modulate the response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease patients. These three genes have a crucial role in the cholinergic pathway, which is the primary target of AD treatment, namely by increas-

ing acetylcholine levels in the synapse. Genetic variations in these genes can impact pharmacological efficacy through complex mechanisms, including differences in enzymatic activity, receptor number, and mRNA stability. The analysis results showed that certain alleles of the SNP rs6494223 (*CHRNA7*), especially the genotype CC correlated with a better clinical response to donepezil. This finding is consistent with the hypothesis that this variant may increase the efficiency of the $\alpha 7$ nicotinic receptor, which plays a key role in regulating cognitive function [8]. However, expression data suggest that *CHRNA7* is highly

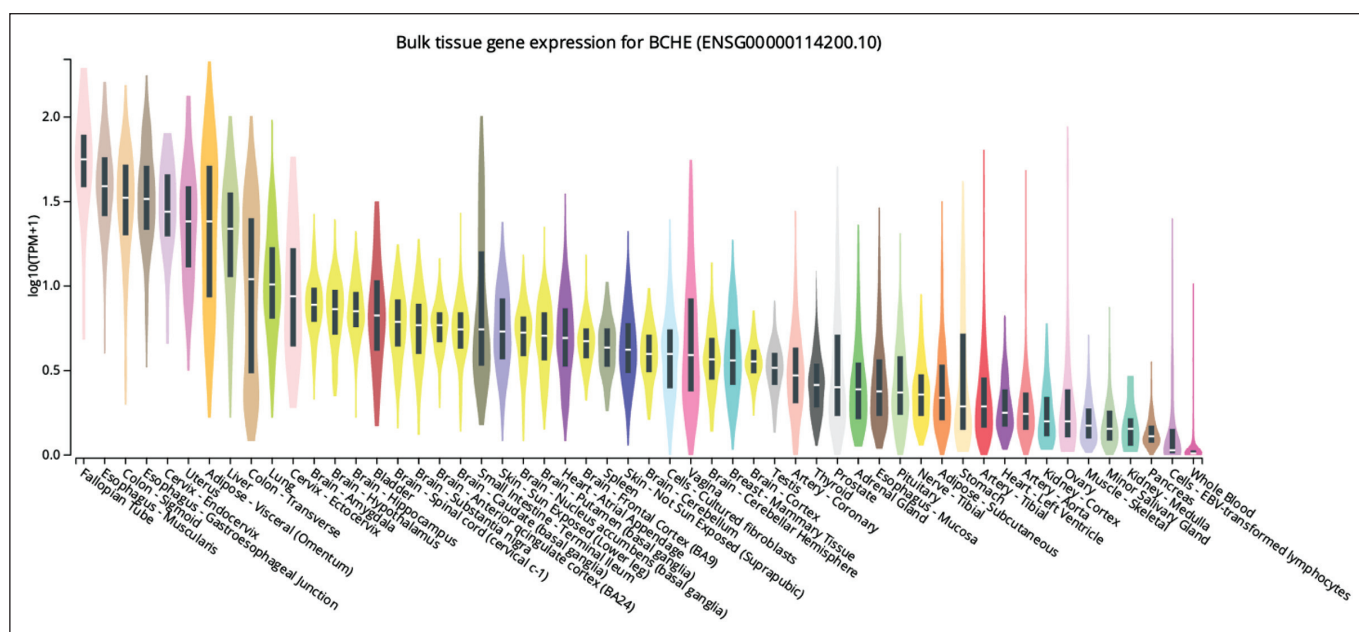


Fig. 3. Gene expression profile *BCHE* in various human body tissues

expressed in non-neuronal tissues such as the testis and thyroid, rather than the cortex or hippocampus [32]. This raises the possibility that its effects on the brain may be mediated through systemic or tissue-specific regulatory mechanisms not represented in bulk RNA-seq analysis. Therefore, further studies using single-cell transcriptomics or proteomics approaches are needed to more precisely evaluate its functional contribution [32].

Two other variants on *CHAT*, namely rs3793790 and rs2177370, each indicating that the genotype GG and AA is associated with an increased response to donepezil, galantamine, or rivastigmine. This is consistent with the role of *CHAT* in the synthesis of acetylcholine a major pathway in cholinergic function. Interestingly, the expression *CHAT* was found to be highly expressed in brain tissue, particularly in areas rich in cholinergic neurons, strengthening the biological validity of these pharmacogenetic findings [33]. From a precision medicine perspective, patients with a low-risk genotype may be optimal candidates for cholinesterase inhibitor therapy, while those with a high-risk genotype may require alternative therapies or dose adjustments. Meanwhile, the rs1803274 variant in the *BCHE* highlighting the potential interactions between drug pharmacodynamics and pharmacokinetics. Genotype TT showed a higher therapeutic response, most likely due to decreased *BCHE* activity, thereby reducing acetylcholine degradation. Although the expression *BCHE* higher in peripheral tissues such as the fallopian tube, esophagus, and colon, its role as a systemic metabolic enzyme remains relevant because it can indirectly influence circulating acetylcholine. Thus, although not a brain-specific gene, *BCHE* remains important in the context of the overall metabolism of AD therapy [33].

Differences in allele frequencies between populations, such as the high prevalence of minor alleles for rs3793790 and rs2177370 in Asian populations, suggest that response to Alzheimer's therapy may be significantly influenced by ethnic genetic background [34]. This is important considering that most

clinical trials are conducted in Caucasian (EUR) populations, which have a different allele distribution than Southeast Asian populations. Therefore, a local, population-based pharmacogenetic approach needs to be developed to avoid therapeutic bias and improve treatment efficacy at the regional level. However, this study has several limitations. First, all data were sourced from secondary databases and have not been functionally validated at the experimental or clinical level. Second, interactions between SNPs and non-genetic factors such as age, gender, comorbidity status, or drug interactions were not analyzed in this study [7]. Third, the gene expression analysis was based solely on bulk-tissue RNA-seq, thus not capturing heterogeneity across brain cell types. Therefore, further validation through prospective studies using multi-omics and individual-level data approaches is urgently needed. Overall, these findings highlight the importance of integrating bioinformatics and pharmacogenomic approaches in understanding the heterogeneity of Alzheimer's therapy response. Identification of biologically and clinically relevant candidate SNPs could underpin strategies of precision medicine – a more efficient, safer, and genetically profiled approach. Applying simple genetic screening to these variants could be a valuable tool in clinical decision-making for optimizing future Alzheimer's therapies.

Conclusion. This study shows that the genetic variants rs6494223 (*CHRNA7*), rs3793790 and rs2177370 (*CHAT*), and rs1803274 (*BCHE*) are associated with the response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease patients. Certain genotypes such as CC, GG, AA, and TT were found to be associated with increased therapy efficacy. Allele frequency analysis showed variations in distribution between populations, while genetic expression showed differences in expression levels between clinically and biologically relevant tissues. Overall, these findings support the potential integration of genetic and bioinformatics data in the development of individualized therapeutic approaches in Alzheimer's disease.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stotani S, Giordanetto F, Medda F. DYRK1A inhibition as potential treatment for Alzheimer's disease. *Future Med Chem.* 2016 Apr;8(6):681-96. doi: 10.4155/fmc-2016-0013
2. Engin AB, Engin A. Alzheimer's Disease and Protein Kinases. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1275:285-321. doi: 10.1007/978-3-030-49844-3_11
3. Chinnathambi S, Kumarappan M, Chandrashekar M. The cross-talk between ApoE and Tau protein in Alzheimer's disease. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2025;146:201-19. doi: 10.1016/bs.apcsb.2024.08.004
4. Ahmed S, Khan ST, Zargaham MK, et al. Potential therapeutic natural products against Alzheimer's disease with Reference of Acetylcholinesterase. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111609. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111609
5. Sharma P, Tripathi MK, Shrivastava SK. Cholinesterase as a Target for Drug Development in Alzheimer's Disease. *Methods Mol Biol.* 2020;2089:257-86. doi: 10.1007/978-1-0716-0163-1_18
6. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1917-33. doi: 10.1093/brain/awy132
7. Amukti DP, Wazni AR, Irham LM, et al. Identifying pathogenic variants associated with Alzheimer by integrating genomic databases and bioinformatics approaches. *InE3S Web of Conferences.* 2024. Vol. 501. P. 01021. EDP Sciences.
8. Russo P, Kisialiou A, Moroni R, et al. Effect of Genetic Polymorphisms (SNPs) in *CHRNA7* Gene on Response to Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEI) in Patients with Alzheimer's Disease. *Curr Drug Targets.* 2017;18(10):1179-90. doi: 10.2174/1389450116666151001111826
9. Guo M, Wang ZJ, Yang HW, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Patient Outcomes in Renal Transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):1199-205. doi: 10.2174/1389200219666171227201608
10. Jamal R, Shaikh MA, Taleuzzaman M, et al. Key biomarkers in Alzheimer's disease: Insights for diagnosis and treatment strategies. *J Alzheimers Dis.* 2025 Jun;105(3):679-96. doi: 10.1177/13872877251330500
11. Budiawan P, Prasetyaning A, Muhammad I, et al. Pharmacogenomics for treatment response in patients with Stevens-Johnson syndrome: An updated review. *Scr Med (Brno).* 2025;56(3):579-87.
12. Gustinanda R, Irham LM, Supadmi W и др. Варианты генов, которые могут быть связаны с побочными реакциями на лекарственные препараты при лечении неходжкинской лимфомы: геномный и биоинформатический подход. *Сибирский онкологический журнал.* 2025;24(3):50-64. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-50-64
- Gustinanda R, Irham LM, Supadmi W, et al. Gene variants that may cause adverse drug reactions in non-Hodgkin's lymphoma therapy: a genomic and bioinformatics approach. *Siberian Journal of Oncology.* 2025;24(3):50-64 (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-50-64

13. Amukti DP, Irham LM, Surono S, et al. Genomic variants and epidemiology of atherosclerosis P worldwide correlation analysis and utilization of atherosclerosis gene variants for identification of drug target candidates with bioinformatics approach. *Bulgarian Cardiology*. 2024 Dec 31;30(4):108-20. Available at: <https://journal.bgcardio.org/article/145391/>
14. Gumelar G, Ufa MM, Amukti DP, et al. Harnessing Genomic and Bioinformatic Data to Broaden Understanding of Leukaemia Across Continents. *Scripta Medica (Banja Luka)*. 2024 Nov 1;55(6):717-25.
15. Cacabelos R. Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Aug;16(8):673-701. doi: 10.1080/17425255.2020.1779700
16. Russo P, Kisialiou A, Moroni R, et al. Effect of Genetic Polymorphisms (SNPs) in CHRNA7 Gene on Response to Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEI) in Patients with Alzheimer's Disease. *Curr Drug Targets*. 2017;18(10):1179-90. doi: 10.2174/1389450116666151001111826
17. Sokolow S, Li X, Chen L, et al. Deleterious Effect of Butyrylcholinesterase K-Variant in Donepezil Treatment of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):229-37. doi: 10.3233/JAD-160562
18. Yadav R, Deepshikha D, Srivastava P. Homology Modeling and Protein Interaction Map of CHRNA7 Neurogenesis Protein. *Ann Neurosci*. 2017 Jul;24(3):173-9. doi: 10.1159/000477155
19. Chou PS, Huang LC, Hour TC, et al. Impact of the CYP2D6 single nucleotide polymorphism on the concentration of and therapeutic response to donepezil in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Formos Med Assoc*. 2022 Jan;121(1 Pt 2):409-15. doi: 10.1016/j.jfma.2021.05.026
20. Zhu B, Chen C, Moyzis RK, et al. The Choline Acetyltransferase (CHAT) Gene is Associated with Parahippocampal and Hippocampal Structure and Short-term Memory Span. *Neuroscience*. 2018 Jan 15;369:261-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.11.021
21. Zhong G, Guo J, Pang C, et al. Novel AP2238-clorgiline hybrids as multi-target agents for the treatment of Alzheimer's disease: Design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorg Chem*. 2023 Jan;130:106224. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.106224
22. Rocha-Dias PF, Simao-Silva DP, Silva SSLD, et al. Influence of a genetic variant of CHAT gene over the profile of plasma soluble ChAT in Alzheimer disease. *Genet Mol Biol*. 2020 Nov 20;43(4):e20190404. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0404
23. Jasiecki J, Wasag B. Butyrylcholinesterase Protein Ends in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease-Could BCHE Genotyping Be Helpful in Alzheimer's Therapy? *Biomolecules*. 2019 Oct 9;9(10):592. doi: 10.3390/biom9100592
24. Zuniga Santamaria T, Yescas Gomez P, Fricke Galindo I, et al. Pharmacogenetic studies in Alzheimer disease. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 May;37(4):287-303. doi: 10.1016/j.nrl.2018.03.025
25. Ford GR, Niehaus A, Joubert F, Pepper MS. Pharmacogenetics of CYP2A6, CYP2B6, and UGT2B7 in the Context of HIV Treatments in African Populations. *J Pers Med*. 2022 Dec 5;12(12):2013. doi: 10.3390/jpm12122013
26. Bharti N, Banerjee R, Achalare A, et al. Estimation of genetic variation in vitiligo associated genes: Population genomics perspective. *BMC Genom Data*. 2024 Jul 26;25(1):72. doi: 10.1186/s12863-024-01254-6
27. Sangadi DK, Sangadi A, Placeres-Uray F, et al. Enhancing cognitive function in chronic TBI: The Role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor modulation. *Exp Neurol*. 2024 Feb;372:114647. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114647
28. Ramos FM, Delgado-Vélez M, Ortiz AL, et al. Expression of CHRFA7A and CHRFA7 in neuronal cells and post-mortem brain of HIV-infected patients: considerations for HIV-associated neurocognitive disorder. *J Neurovirol*. 2016 Jun;22(3):327-35. doi: 10.1007/s13365-015-0401-8
29. Gamage R, Zaborsky L, Münch G, Gyengesi E. Evaluation of eGFP expression in the ChAT-eGFP transgenic mouse brain. *BMC Neurosci*. 2023 Jan 17;24(1):4. doi: 10.1186/s12868-023-00773-9
30. Szwajgier D, Baranowska-Wojcik E, Winiarska-Mieczan A, Gajowniczek-Alasa D. Honeys as Possible Sources of Cholinesterase Inhibitors. *Nutrients*. 2022 Jul 20;14(14):2969. doi: 10.3390/nu14142969
31. Szigeti K, Ihnatovych I, Birkaya B, et al. CHRFA7A: A human specific fusion gene, accounts for the translational gap for cholinergic strategies in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020 Sep;59:102892. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102892
32. Kunii Y, Zhang W, Xu Q, et al. CHRFA7 and CHRFA7A mRNAs: co-localized and their expression levels altered in the post-mortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2015 Nov 1;172(11):1122-30. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14080978
33. Cacabelos R. Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Aug;16(8):673-701. doi: 10.1080/17425255.2020.1779700
34. Suzuki M, Wang T, Garretto D, et al. Disproportionate Vitamin A Deficiency in Women of Specific Ethnicities Linked to Differences in Allele Frequencies of Vitamin A-Related Polymorphisms. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1743. doi: 10.3390/nu13061743

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

24.08.2025 / 23.10.2025 / 24.10.2025

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.

Amukti D.P. <https://orcid.org/0000-0002-4256-6534>

Kusumawardani N. <https://orcid.org/0000-0003-3554-9039>

Estiningsih D. <https://orcid.org/0000-0002-0706-8687>

Herlina T. <https://orcid.org/0000-0003-3095-1360>

Nurinda E. <https://orcid.org/0000-0002-2486-1505>

Indah Pratami R. <https://orcid.org/0009-0003-6632-2504>



Опыт использования сипонимода для лечения пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Московской области

Белова Ю.А., Пешкин А.Н., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Сипонимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата, одобренным в большинстве стран для терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС) с активностью. В исследовании EXPAND было показано, что препарат эффективно воздействует как на снижение активности заболевания на периферическом уровне, препятствуя выходу аутореактивных иммунных клеток из лимфатических узлов, так и на процессы нейродегенерации, ограничивая развитие центрального воспаления и способствуя выживаемости олигодендроцитов. Для более полной оценки терапевтического влияния сипонимода необходимо проведение анализа эффективности и безопасности применения препарата в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить влияние сипонимода на активность и прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование в условиях реальной клинической практики, включавшее 162 пациентов, получающих сипонимод и наблюдающихся в Центре рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (ЦРС), организованном на базе Московского областного научно-клинического института им. М.Ф. Владимирского.

Результаты. У пациентов с активным течением РС стабилизация состояния через 24 мес отмечена в 76,7% случаев. Число обострений при ВПРС снизилось в 3 раза на фоне терапии сипонимодом. COMPLAINTS ко второму году терапии оставались 86,7% пациентов. Нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии препаратом сипонимод по медицинским показаниям, в обследованной группе пациентов не было зарегистрировано.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности сипонимода и соответствуют данным клинических исследований. Стабилизация состояния, минимум побочных эффектов, пероральный прием и удобный режим дозирования повышают комплаентность пациентов при использовании данного препарата.

Ключевые слова: сипонимод; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; kornef_alex@icloud.com

Для цитирования: Белова Ю.А., Пешкин А.Н., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю. Опыт использования сипонимода для лечения пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Московской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):69–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-69-74>

Experience with siponimod for treating patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Moscow Region

Belova Yu.A., Peshkin A.N., Yakushina T.I., Lizhdvoy V.Yu.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Siponimod is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator approved in most countries for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with activity. The EXPAND study showed that the drug effectively reduces disease activity at the peripheral level by preventing autoreactive immune cells from leaving the lymph nodes, as well as reducing neurodegeneration by limiting the development of central inflammation and promoting oligodendrocyte survival. To more fully assess the therapeutic effect of siponimod, it is necessary to analyse the efficacy and safety of the drug in real-world clinical practice.

Objective. To evaluate the effect of siponimod on disease activity and progression in patients with SPMS in real-world clinical practice.

Material and methods. A retrospective-prospective observational cohort study was conducted in real-world clinical practice, involving 162 patients receiving siponimod and monitored at the Centre for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases (CMS), organised on the basis of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific and Clinical Institute.

Results. In patients with active MS, stabilisation of the condition was observed in 76.7% of cases after 24 months. The number of exacerbations in SPMS decreased threefold with siponimod therapy. 86.7% of patients remained compliant with therapy in the second year. No adverse events requiring discontinuation of siponimod therapy for medical reasons were reported in the study group.

Conclusion. The results obtained demonstrate the high efficacy and favourable safety profile of siponimod and are consistent with data from clinical trials. Stabilisation of the condition, minimal side effects, oral administration and a convenient dosing regimen increase patient compliance when using this drug.

Keywords: siponimod; secondary progressive multiple sclerosis; disease-modifying treatments.

Contact: Alexander Nikolaevich Peshkin; kornef_alex@icloud.com

For citations: Belova YuA, Peshkin AN, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Experience with siponimod for treating patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Moscow Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):69–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-69-74>

У большинства пациентов в начале заболевания рассеянный склероз (РС) характеризуется ремиттирующим течением, при котором за периодами обострений следуют ремиссии с полным или частичным восстановлением неврологического дефицита [1]. Со временем на первый план выступают процессы нейродегенерации, проявляющиеся постепенным нарастанием инвалидизации вне зависимости от обострений, РС переходит во вторично-прогрессирующее течение. При вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается прогрессирование неврологических дисфункций и/или сохраняется активность по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в таких случаях диагностируют активный ВПРС [2].

Таким образом, ВПРС диагностируется после периода ремиттирующего РС и характеризуется наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) в течение 6 мес [3]. С точки зрения патофизиологии при ремиттирующем РС на первый план выступают процессы аутоиммунного воспаления, протекающего на периферии и обусловленного активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов в лимфатических узлах, которые затем попадают в кровоток и через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникают в центральную нервную систему (ЦНС). При переходе в ВПРС преобладают процессы демиелинизации, аксональной дегенерации, сопровождающиеся гибелью олигодендроцитов и истощением механизмов ремиелинизации, а также хроническим компартментализованным воспалением, протекающим непосредственно в ЦНС [4]. В настоящее время считается, что накоплению инвалидизации при РС способствуют не только активные очаги, состоящие из аутореактивных Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, проникших через ГЭБ, но и лептоменингеальные фолликулы, медленно увеличивающиеся очаги («тлеющие бляшки»), астроциты и активированная микроглия [5]. Лептоменингеальные фолликулы представляют собой воспалительные инфильтраты, расположенные в лептоменингеальных оболочках и состоящие из В-клеток, Т-клеток, дендритных клеток, макрофагов, плазматических клеток и стромальных клеток, напоминающих фолликулярные дендритные клетки [6]. Таким образом в ЦНС формируются третичные лимфоидные образования, которые активно продуцируют провоспалительные интерлейкины, способствуют поддержанию аутоиммунного воспаления и демиелинизации и не зависят от воспалительных процессов, протекающих на периферии за пределами ГЭБ [7]. Медленно увеличивающиеся очаги, или «тлеющие бляшки», характеризуются наличием ободка из активированной микроглии, также продуцирующей провоспалительные цитокины и способствующей накоплению инвалидизации и увеличению скорости атрофии мозга [8]. Кроме того, активированная микроглия и астроциты усиленно продуцируют провоспалительные факторы, способствующие

снижению плотности миелина и усилению аксонального повреждения [9].

Исходя из современных взглядов на патогенез заболевания, лечение пациентов с ВПРС должно быть направлено как на периферическое, так и на центральное звено воспаления, на замедление процессов нейродегенерации в ЦНС. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо, чтобы препарат свободно проникал через ГЭБ, оказывая влияние на компартментализированные лимфоциты в лептоменингеальных фолликулах, на снижение активности микроглии и способствовал процессам ремиелинизации и нейропротекции [10].

Сипонимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P). Он селективно связывается с двумя из пяти типов рецепторов S1P, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), а именно — S1P1 и S1P5. Выступая как функциональный антагонист рецепторов S1P1 на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению рециркуляции Т-лимфоцитов в периферической крови, проникновению их в ЦНС и, таким образом, ограничивает развитие центрального воспаления [11, 12]. Кроме того, сипонимод легко проникает через ГЭБ, оказывая прямое влияние на нервные клетки путем воздействия на S1P1 на астроцитах и S1P5 на олигодендроцитах, способствуя процессам ремиелинизации [13, 14]. Также, проникая через ГЭБ, сипонимод уменьшает объем третичной лимфоидной ткани в виде лептоменингеальных фолликулов и количество В- и Т-клеток в мозговых оболочках. Таким образом, в отличие от других препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), сипонимод обладает плеiotропным эффектом на все известные процессы, лежащие в основе «компартментализованного» в головном мозге воспаления и приводящие к клинической картине вторичного прогрессирования [10, 15].

Эффективность и безопасность применения сипонимода у пациентов с ВПРС были оценены в исследовании EXPAND. Сипонимод показал превосходство над плацебо, снижая риск развития подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 6 мес на 22,3% [16, 17].

В европейских странах показанием для назначения сипонимода является ВПРС с продолжающейся активностью, в США — рецидивирующие формы РС, включая клинически изолированный синдром, ремиттирующее и активное вторично-прогрессирующее течение. Согласно инструкции, в России сипонимод показан взрослым пациентам с ВПРС независимо от активности заболевания [18].

Для более полной оценки терапевтического влияния любого препарата важны постмаркетинговые исследования в реальной клинической практике, которые зачастую вносят коррективы при последующем применении данного вида терапии. В Московском областном научно-клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского проведено

исследование эффективности и безопасности применения сипонимода у пациентов как с активным ВПРС, так и с ВПРС без обострений.

Цель исследования — оценить влияние сипонимода на активность процесса и прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование в условиях реальной клинической практики, в которое были включены 162 пациента, получающих сипонимод и наблюдающихся в Центре рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (ЦРС), организованном на базе МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Международного совета по гармонизации и местного законодательства.

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с РС эффективность терапии оценивали по динамике неврологического статуса с использованием шкал Куртцке: Шкалы функциональных систем и РШСИ проводился анализ наличия обострений; показателей активности при МРТ-исследовании (появление новых и/или контраст-позитивных очагов).

Безопасность терапии определялась в соответствии с общей шкалой токсичности: оценивались изменения уровня лимфоцитов и печеночных показателей. Критерием безопасности, на котором основывалась коррекция дозы сипонимода, служил уровень лимфоцитов в периферической крови через 3, 6 и 12 мес: при абсолютном количестве лимфоцитов $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ежедневную дозу сипонимода снижали до 1 мг; если наблюдалось абсолютное количество лимфоцитов $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов, уже получавших сипонимод в дозе 1 мг, временно прекращали лечение, пока уровень лимфоцитов не восстанавливался до $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

Анализировались данные пациентов на момент старта терапии и в течение следующих 24 мес.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics v. 23 (IBM Corp.). Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые данные — в виде медианы и квартилей (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, для парного сравнения зависимых выборок применяли непараметрический тест Вилкоксона, для сравнения независимых выборок — тест Манна–Уитни. Для сравнения бинарных показателей использовали критерий χ^2 .

Результаты. Обследовано 162 пациента, из них мужчин — 58 (35,8%), женщин — 104 (64,2%), в возрасте 48,57 [45,95; 51,17] года, с длительностью заболевания 14,93 [12,29; 17,59] года. Обобщенные данные пациентов на момент старта терапии препаратом сипонимод представлены в табл. 1.

Таким образом, основу наблюдаемой группы составляли пациенты среднего возраста с длительным течением РС. С момента появления первых симптомов до подтвер-

ждения диагноза РС проходило от 1 года до 15 лет, но чаще диагноз устанавливался в течение 4,03 года. Длительность периода «без диагноза РС» в основном обусловлена низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью, так как состояние оставалось относительно стабильным. Один пациент 10 лет игнорировал свое заболевание, пока не отметил нарастающее ухудшение состояния в течение 2 лет.

Начиная дообследование при явном клиническом ухудшении, пациенты к моменту визита в ЦРС имели длительность стадии вторичного прогрессирования почти 3 года (2,92 года), а балл по РШСИ в среднем составлял $5,93 \pm 0,75$. Активность РС (клиническая и по данным МРТ) при вторичном прогрессировании сохранялась почти у каждого третьего пациента — в 30% случаев.

Несмотря на длительность РС и постоянный контакт с лечащими врачами, часть пациентов прерывали назначенную ранее терапию, обосновывая это ее неэффективностью, «бесполезностью» или объясняя отмену «стабильным состоянием, не требующим медикаментозной поддержки» (табл. 2).

На момент старта терапии препаратом сипонимод не получали лечения 26,7% пациентов, сюда не вошли пациенты с «отмычным периодом» после терапии определенными ПИТРС, что расценено как снижение комплаентности; период без ПИТРС продолжался 12,7 [1,53; 23,89] мес. Пациенты, получавшие ПИТРС с умеренной активностью (63,3%) и натализумаб (6,7%), переводились на сипонимод вследствие изменения типа течения РС, у 3,3% перевод с окрелизумаба связан с сохраняющейся активностью РС.

Пациенты обследуемой группы ($n=162$) на момент исследования продолжали прием сипонимода от 3 до 48 мес, в среднем 20 [14,19; 26,01] мес (табл. 3).

Таблица 1. *Характеристики пациентов с ВПРС ($n=162$) на момент старта терапии препаратом сипонимод*

Table 1. *Characteristics of patients with SPMS ($n=162$) at the start of therapy with siponimod*

Показатель	Значение
Возраст пациентов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,57 [45,95; 51,17]
Длительность РС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,93 [12,29; 17,59]
Время с момента появления первых симптомов до установки диагноза РС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,03 [2,69; 5,44]
Продолжительность стадии вторичного прогрессирования, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,92 [2,24; 3,58]
Оценка по РШСИ на момент старта терапии, баллы, $M \pm SD$	$5,93 \pm 0,75$
Доля пациентов с ВПРС с активностью, %	30
Доля пациентов с ВПРС без активности, %	70

Ожидаемый срок эффективности siponimoda – 12 мес; таким образом, на момент исследования у 43,2% пациентов еще не достигнут срок ожидаемого эффекта.

Таблица 2. *Характер используемой терапии у пациентов с ВППС (n=162) до назначения siponimoda*

Table 2. *The character of the therapy used in patients with SPMS (n=162) before the appointment of siponimod*

Предшествующая терапия РС	Доля пациентов, %
Без ПИТРС	26,7
Интерфероны бета-1b	30
Пэгинтерферон бета-1a	6,7
Глатирамера ацетат	6,7
Терифлуномид	16,7
Финголимод	3,3
Натализумаб	6,7
Окрелизумаб	3,3

Таблица 3. *Продолжительность терапии препаратом siponimod у пациентов с ВППС (n=162)*

Table 3. *Duration of siponimod therapy in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии siponimodom	Доля пациентов, %
До 6 мес	29,9
7–12 мес	13,3
13–24 мес	30
Более 25 мес	26,6

Таблица 4. *Оценка по критериям NEDA-3 на фоне терапии препаратом siponimod у пациентов с ВППС (n=162)*

Table 4. *Evaluation according to the NEDA-3 criteria for siponimod therapy in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии siponimodom	МРТ, активные очаги, %	Обострение, %	Нарастание балла по РШСИ, %
До 6 мес	10	6,7	3,1
7–12 мес	0	0	3,3
13–24 мес	3,3	3,3	5,1
Более 25 мес	0	0	5,2
Всего случаев	13,3	10	16,7

Активность РС сохранялась у обследованной группы в течение первых 12 мес (табл. 4).

Активность на МРТ (13,3% случаев) и обострения (10% случаев) сохранялись в течение первых 24 мес терапии, что связано, скорее всего, с реализацией терапевтического эффекта siponimoda. Прогрессирование РС, не зависящее от наличия обострений, отмечено в 16,7% случаев, что, вероятно, обусловлено длительностью заболевания и поздней коррекцией терапии у пациентов с тяжелым течением РС. Кроме того, в 13,4% случаев зарегистрирована низкая комплаентность пациентов, которые самостоятельно прерывали терапию, «не видя улучшений от лечения», из них половина в дальнейшем продолжили прием siponimoda (рис. 1).

Клинические обострения до старта терапии siponimodom отмечались в 20% случаев, во время лечения этот показатель снизился до 6,7% за первые 6 мес терапии и до 3,3% у пациентов, получавших siponimod в течение 2 лет. Стабилизация состояния, удобство формы приема препарата повысили приверженность терапии, некомплаентными оставались 13,4%, а до назначения siponimoda режим использования ПИТРС нарушал примерно каждый четвертый (26,7%).

Прогрессирование РС привело к утяжелению течения заболевания, значения по РШСИ приведены в табл. 5.

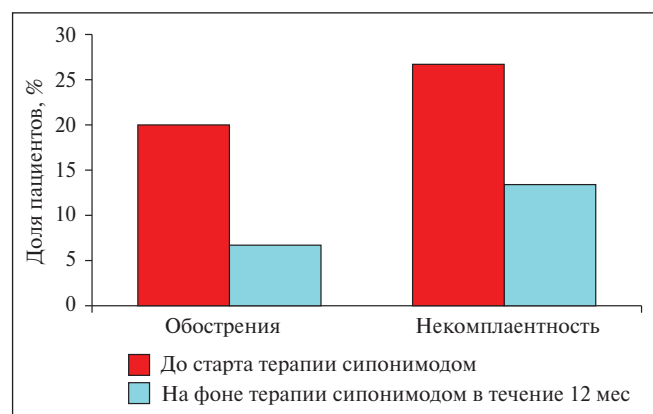


Рис. 1. Активность РС и приверженность терапии у пациентов с ВППС (n=162)

Fig. 1. MS activity and adherence to therapy in patients with SPMS (n=162)

Таблица 5. *Оценка статуса инвалидизации у пациентов с ВППС (n=162)*

Table 5. *Assessment of disability status in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии siponimodom	РШСИ, баллы, М±σ
На старте терапии siponimodom	5,93±0,75
Через 6 мес	5,95±0,70
Через 12 мес	6,05±0,94
Через 24 мес	6,10±0,93

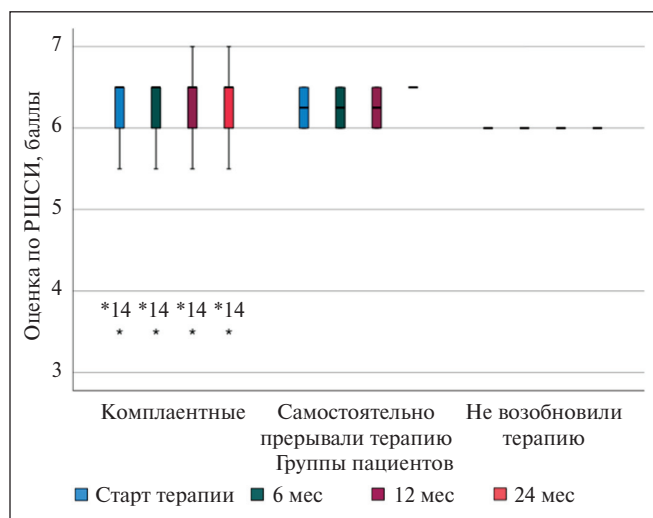


Рис. 2. Динамика неврологического статуса в зависимости от приверженности терапии у пациентов с ВПРС (n=162)

Fig. 2. Dynamics of neurological status depending on adherence to therapy in patients with SPMS (n=162)

Обнаружена прямая значимая связь между оценкой по РШСИ на старте терапии и значением через 12 и 24 мес ($r=0,991$; $p<0,001$). Кроме того, выявлено, что, несмотря на прерывание частью пациентов (13,4%) по субъективным соображениям терапии сипонимодом на срок от 2,7 [0,37; 5,02] мес, неврологический статус оставался неизменным, что, вероятно, связано с пролонгированным эффектом сипонимода (рис. 2). По медицинским показаниям сипонимод не был отменен ни в одном случае.

Согласно полученным данным, стабильный статус инвалидизации по РШСИ наблюдался у 76,6% пациентов, в 6,7% случаев отмечалось снижение неврологического дефицита.

Нежелательные явления в виде изменения клинико-лабораторных показателей отмечены в 70% случаев. На первом году терапии пяти пациентам (3,1%) потребовалось снижение дозы сроком на 6 мес вследствие снижения абсолютного количества лимфоцитов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. В остальных

случаях показатели абсолютного содержания лимфоцитов через 6 мес соответствовали $0,66 [0,57; 0,75] \cdot 10^9/\text{л}$, через 12 мес — $0,62 [0,53; 0,71] \cdot 10^9/\text{л}$, а при дальнейшем наблюдении — оставались стабильными, не требовавшими коррекции дозы. В 10% случаев в обследованной группе отмечалось увеличение уровней трансаминаз до 2-й степени токсичности по общей шкале токсичности, что не потребовало коррекции терапии.

Обсуждение. Тяжесть состояния пациентов с РС в обследованной группе обусловлена длительностью заболевания, активностью процесса и сроками назначения терапии препаратом сипонимод. У пациентов с активным течением РС стабилизация состояния через 24 мес отмечена в 76,7% случаев. Число обострений при ВПРС снизилось на фоне терапии сипонимодом в 3 раза (с 20% до лечения до 6,7% в первые 2 года лечения). Это согласуется с данными опубликованных исследований о результатах лечения сипонимодом в дозе 2 мг с относительным снижением активности по данным МРТ на 70% по сравнению с плацебо и снижением среднегодовой частоты обострений до 0,2 по сравнению с 0,58 в группе плацебо [19].

Комплаентными ко второму году терапии оставались 86,7% пациентов. Нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии препаратом сипонимод по медицинским показаниям, в обследованной группе пациентов зарегистрировано не было.

Ряд авторов приводят данные о более положительном влиянии сипонимода на клинические исходы у пациентов с активным ВПРС, чем в общей популяции исследования EXPAND. Возможно, это является результатом комбинированного воздействия как периферического противовоспалительного, так и центрального компонента сипонимода [20, 21]. Эти данные в сочетании с профилем безопасности подтверждают ценность сипонимода для лечения пациентов с ВПРС.

Заключение. Стабилизация состояния пациентов на фоне купирования клинической и радиологической активности РС, удобные форма приема и режим дозирования, благоприятный профиль безопасности повышают комплаентность пациентов к лечению препаратом сипонимод. Эффективность терапии повышается при раннем назначении сипонимода пациентам с ВПРС для контроля над активностью и прогрессированием заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T*. 2012;37:175-84.
2. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):343-54.
3. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2 Clinical practice guidelines for multiple sclerosis. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2
4. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(8):578-600.
5. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017;16:41-50.
6. Zuo M, Wang AA, Gommerman JL. Follicle on the Roof: Tertiary Lymphoid Structures in Central Nervous System Autoimmunity. *Immunol Rev*. 2025;332(1):e70045.
7. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004;14(2):164-74.
8. Preziosa P, Pagani E, Meani A, et al. Slowly Expanding Lesions Predict 9-Year Multiple Sclerosis Disease Progression. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(2):e1139.
9. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-90.e2.
10. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(1):40-55.

11. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427:355–60.
12. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167:1035–47.
13. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016;13:31.
14. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13:207.
15. Ward LA, Lee DS, Sharma A, et al. Siponimod therapy implicates Th17 cells in a preclinical model of subpial cortical injury. *JCI Insight*. 2020;5(1):e132522. doi: 10.1172/jci.insight.132522
16. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2020;96:e376–e386.
17. Arnold DL, Fox R, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in patients with secondary progressive multiple sclerosis – results of the EXPAND study. In: 35thECTRIMS Congress; 11–13 September 2019; Stockholm, Sweden; 2019. P382.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Кайендра®. Доступно по ссылке: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24823e95-0c35-4f8e-8b10-ed32c3947292
- Instructions for the medical use of Kiendra® (In Russ.). Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24823e95-0c35-4f8e-8b10-ed32c3947292
19. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013;12:756–67.
20. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural plasticity in multiple sclerosis: the functional and molecular background. *Neural Plast*. 2015;2015:307175.
21. Dahlke F, Arnold DL, Aarden P, et al. Characterisation of MS phenotypes across the age span using a novel data set integrating 34 clinical trials (NO.MS cohort): age is a key contributor to presentation. *Mult Scler*. 2021;27:2062–76.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.09.2025 / 28.11.2025 / 01.12.2025

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.

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Якушина Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>

Лиждвой В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0367-8282>

Одновременное лечение спастичности и сialореи при детском церебральном параличе: российское многоцентровое ретроспективное исследование

Куренков А.Л.^{1,2}, Красавина Д.А.³, Морошек Е.А.⁴, Белогорова Т.А.⁵,
Черников В.В.¹, Артеменко А.Р.^{2,6}, Князев А.В.⁷, Гераськина М.М.⁸, Бурсагова Б.И.¹,
Кузнецова Л.М.¹, Виноградова Е.В.³, Бальберт А.А.⁴, Михнович В.И.⁵

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;
²ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва; ³кафедра хирургических болезней
детского возраста им. Г.А. Баирова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴отделение реабилитации расстройств движения
ООО «Клиника доктора Бальберта», Екатеринбург; ⁵ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека», Иркутск; ⁶кафедра нервных болезней Института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁷ООО «Мерц Фарма», Москва;
⁸ФГБУЗ «Клиническая больница №8 ФМБА России», Обнинск
¹Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57;
³Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ⁴Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Родонитовая, 34;
⁵Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; ⁶Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
⁷Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, блок С «Башня на набережной»;
⁸Россия, 249031, Обнинск, просп. Ленина, 85

Использование ботулинотерапии для коррекции спастичности и сialореи за одну инъекционную сессию является адекватной лечебной стратегией при детском церебральном параличе (ДЦП), поскольку эти два состояния часто наблюдаются одновременно у пациента и негативно влияют на течение болезни и качество жизни.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности одновременной коррекции спастичности и сialореи препаратом инкоботулоксин А у пациентов с ДЦП.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов детского возраста со спастическими формами ДЦП с разными уровнями двигательных возможностей (от I до V уровня по Системе классификации больших моторных функций — Gross Motor Function Classification System, GMFCS), имевших спастичность и сialорею различной степени выраженности. В анализ вошли только те пациенты, которым за одну инъекционную сессию проводилась одновременная коррекция спастичности и сialореи препаратом инкоботулоксин А. Оценивались общая средняя доза для коррекции спастичности верхних (ВК) и нижних конечностей (НК), средняя доза для коррекции сialореи, суммарная средняя доза и максимальная доза препарата на одну инъекционную сессию, динамика по модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) и по Шкале оценки влияния сialореи (Drooling Impact Scale, DIS), а также общее улучшение сialореи по Шкале общего впечатления об изменениях (Global Impression of Change Scale, GICS) на фоне проводимого лечения. Изучалась выраженность терапевтического эффекта препарата после повторных инъекций, также проведен анализ нежелательных явлений (НЯ) на протяжении всех инъекционных циклов (ИЦ).

В анализ включено 162 пациента, средний возраст составил $7,23 \pm 3,73$ года. Со спастическим тетрапарезом было 46,9% пациентов, со спастической диплегией — 46,3%, с гемиплегической формой — 6,8%; 3,1% пациентов имели GMFCS I, 19,1% — GMFCS II, 18,5% — GMFCS III, 44,4% — GMFCS IV и 14,8% — GMFCS V. Исходно выраженность спастичности ВК составила $2,33 \pm 0,71$ балла по MAS, спастичности НК — $2,67 \pm 0,74$ балла по MAS. Выраженность сialореи по DIS составляла $72,96 \pm 13,21$ балла.

Результаты. Все пациенты прошли как минимум один ИЦ, из них 40,1% пациентов — два ИЦ, 19,1% — три ИЦ и 12,3% — четыре ИЦ. Средняя доза для коррекции спастичности ВК составила $77,10 \pm 57,53$ ЕД, НК — $157,10 \pm 68,59$ ЕД, сialореи — $41,91 \pm 19,15$ ЕД, средняя суммарная доза препарата на один ИЦ — $257,65 \pm 92,86$ ЕД ($13,19 \pm 3,91$ ЕД/кг), максимальная доза — 500 ЕД. После 1-го ИЦ спастичность ВК снизилась в среднем на 1,18 балла по MAS, спастичность НК — на 1,23 балла. Оценка сialореи по DIS уменьшилась на 27,3 балла. При повторных ИЦ наблюдалась сходная эффективность в коррекции спастичности и сialореи. Общее улучшение сialореи по шкале GICS в среднем составило $1,70 \pm 0,51$ балла после 1-го ИЦ, а к 4-му ИЦ увеличилось до $2,00 \pm 0,46$ балла, т. е. была отмечена тенденция к увеличению эффекта. После 1-го ИЦ у 8% пациентов отмечались НЯ, чаще наблюдалась боль в месте инъекций, реже — сухость в полости рта, повышение вязкости слюны и повышение температуры. При повторных ИЦ частота НЯ не возрастала.

Заключение. Одновременное лечение спастичности и сialорреи является высокоэффективным и безопасным подходом у пациентов с ДЦП. При повторных инъекциях препарата инкоботулоксин А сохраняются высокая эффективность и безопасность такого комплексного терапевтического подхода.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А; инкоботулоксин А; детский церебральный паралич; спастичность; сialоррея; одновременное лечение; суммарная доза.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для цитирования: Куренков А.Л., Красавина Д.А., Морошек Е.А., Белогорова Т.А., Черников В.В., Артеменко А.Р., Князев А.В., Гераскина М.М., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Виноградова Е.В., Бальберт А.А., Михнович В.И. Одновременное лечение спастичности и сialорреи при детском церебральном параличе: российское многоцентровое ретроспективное исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(6):75–83. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-75-83>

Combined management of spasticity and sialorrhea in children with cerebral palsy: a Russian multicenter retrospective study

Kurenkov A.L.^{1,2}, Krasavina D.A.³, Moroshek E.A.⁴, Belogorova T.A.⁵, Chernikov V.V.¹, Artemenko A.R.^{2,6}, Knyazev A.V.⁷,

Geraskina M.M.⁸, Bursagova B.I.¹, Kuzenkova L.M.¹, Vinogradova E.V.³, Balbert A.A.⁴, Mikhnovich V.I.⁵

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center for Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow; ³Department of Pediatric Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Department of Movement Disorders Rehabilitation, Doctor Balbert's Clinic, Ekaterinburg; ⁵Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk; ⁶Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

⁷Merz Pharma, Moscow; ⁸Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Obninsk

¹², Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119991, Russia; ²⁵⁷, Profsoyusnaya St., Moscow 117420, Russia;

³², Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ³⁴, Rodonitovaya St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁵¹⁶, Timiryazeva St., Irkutsk 664003, Russia; ⁶⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia;

⁷¹⁰, Presnenskaya Naberezhnaya, Block C, Moscow 123112, Russia; ⁸⁵, Lenina Prosp., Obninsk 249031, Russia

The use of botulinum toxin therapy to correct spasticity and sialorrhea in a single injection session is an adequate treatment strategy for children with cerebral palsy (CP), as these two conditions are often observed simultaneously in patients and negatively affect the course of the disease and quality of life.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of simultaneous correction of spasticity and sialorrhea with incobotulinumtoxin A in patients with CP.

Material and methods. A retrospective analysis was conducted of the medical records of pediatric patients with spastic forms of CP with varying levels of motor ability (from level I to level V according to the Gross Motor Function Classification System, GMFCS) who had spasticity and sialorrhea of varying severity. The analysis included only those patients who underwent simultaneous correction of spasticity and sialorrhea with incobotulinumtoxin A during a single injection session. The total average dose for the correction of spasticity of the upper limbs (UL) and lower limbs (LL), the average dose for the correction of sialorrhea, the total average and maximum dose of the drug per injection session, the dynamics on the modified Ashworth scale (MAS) and the Drooling Impact Scale (DIS), as well as the overall improvement in sialorrhea on the Global Impression of Change Scale (GICS) during treatment were assessed. The severity of the therapeutic effect of the drug after repeated injections was studied, and an analysis of adverse events (AEs) was performed throughout all injection cycles.

The analysis included 162 patients with a mean age of 7.23 ± 3.73 years. Spastic tetraparesis was present in 46.9% of patients, spastic diplegia in 46.3%, and hemiplegic form in 6.8%. 3.1% of patients had GMFCS I, 19.1% had GMFCS II, 18.5% had GMFCS III, 44.4% had GMFCS IV, and 14.8% had GMFCS V. Initially, the severity of spasticity in the upper limbs was 2.33 ± 0.71 points on the MAS, and spasticity in the lower limbs was 2.67 ± 0.74 points on the MAS. The severity of sialorrhea on the DIS scale was 72.96 ± 13.21 points.

Results. All patients underwent one injection cycle (IC), of which 40.1% underwent two ICs, 19.1% underwent three ICs, and 12.3% underwent four ICs. The average dose for correction of spasticity of the upper limbs was 77.10 ± 57.53 U, for NC — 157.10 ± 68.59 U, for sialorrhea — 41.91 ± 19.15 U, the average total dose of the drug per IC — 257.65 ± 92.86 U (13.19 ± 3.91 U/kg), maximum dose — 500 U. After the first IC, UL spasticity decreased by an average of 1.18 points on the MAS, and UL spasticity decreased by 1.23 points. The DIS sialorrhea score decreased by 27.3 points. Repeated ICs showed similar efficacy in correcting spasticity and sialorrhea. The overall improvement in sialorrhea on the GICS scale averaged 1.70 ± 0.51 points after the first IC, and by the fourth IC it increased to 2.00 ± 0.46 points, i.e., a tendency toward an increase in effect was noted. After the first IC, 8% of patients experienced AEs, most commonly pain at the injection site, less commonly dry mouth, increased saliva viscosity, and fever. The frequency of AEs did not increase with repeated ICs.

Conclusion. Simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea is a highly effective and safe approach in patients with CP. Repeated injections of incobotulinumtoxin A maintain the high efficacy and safety of this comprehensive therapeutic approach.

Keywords: botulinum toxin type A; incobotulinumtoxin A; cerebral palsy; spasticity; sialorrhea; concomitant treatment; total dose.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For citation: Kurenkov AL, Krasavina DA, Moroshek EA, Belogorova TA, Chernikov VV, Artemenko AR, Knyazev AV, Geraskina MM, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Vinogradova EV, Balbert AA, Mikhnovich VI. Combined management of spasticity and sialorrhea in children with cerebral palsy: a Russian multicenter retrospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):75–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-75-83>

Детский церебральный паралич (ДЦП) — это неврологическое заболевание, которое приводит к двигательным нарушениям и часто сопровождается повышением мышечного тонуса и спастичностью (80–55%), болью (75%), дисфагией и сialореей (50%), формированием вторичных ортопедических нарушений (30–50%), нарушениями речи, трудностями коммуникации и другими медицинскими проблемами [1]. Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) традиционно применяются для коррекции избыточного мышечного тонуса и спастичности у пациентов с ДЦП, что подтверждено данными многочисленных рандомизированных клинических исследований и систематических обзоров [2–5].

Также препараты БТА уже более 20 лет используют для лечения хронической сialорей [6]. Для препарата инкоботулотоксин А (инко-БТА) было проведено международное многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPEXI), которое продемонстрировало не только высокую эффективность, но и благоприятный профиль безопасности в лечении хронической сialорей у детей, в том числе и с ДЦП [7]. Результаты этого исследования послужили основанием для регистрации нового показания для препарата инко-БТА — «Хроническая сialорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет», как в Российской Федерации, так и во многих других странах мира.

В настоящее время инко-БТА является единственным препаратом БТА, в официальную инструкцию которого включены два показания — «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей» и «Хроническая сialорея у детей», что открывает широкие возможности применения этого лекарственного средства для лечения спастичности и избыточного слюноотечения у детей с различными нозологическими формами, в том числе при ДЦП. Однако одновременная коррекция спастичности и сialорей за одну инъекционную сессию редко описывается в литературе, что и стало предметом изучения в проведенном нами ретроспективном анализе.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности одновременной коррекции спастичности и сialорей препаратом инко-БТА у пациентов с ДЦП.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов детского возраста со спастическими формами ДЦП с разными уровнями двигательных возможностей (от I до V уровня по Системе классификации больших моторных функций — Gross Motor Function Classification System, GMFCS), имевших спастичность и сialорею различной степени выраженности. В анализ вошли только те пациенты, которым за одну инъекционную сессию проводилась одновременная коррекция спастичности и сialорей препаратом инко-БТА (препарат Ксеомин, ООО «Мерц Фарма»). Определялись средняя доза для коррекции спастичности верхних (ВК) и нижних конечностей (НК), общая средняя доза для коррекции спастичности, средняя доза для коррекции сialорей, суммарная средняя доза и максимальная доза препарата на одну инъекционную сессию. Для выявления эффективности коррекции спастичности оценивалась динамика по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale,

MAS), а для эффективности лечения избыточного слюноотечения применялись Шкала оценки влияния сialорей (The Drooling Impact Scale, DIS) и оценка улучшения по Шкале общего впечатления об изменениях (Global Impression of Change Scale, GICS) на фоне проводимого лечения. Также анализировалась выраженность терапевтического эффекта инко-БТА после повторных инъекций. Для оценки безопасности одновременного лечения спастичности и сialорей препаратом инко-БТА был проведен анализ нежелательных явлений (НЯ) на протяжении всех инъекционных циклов (ИЦ).

Для унификации получения информации был разработан специальный протокол заполнения данных для сбора информации после проведенных инъекций для одновременной коррекции спастичности и сialорей препаратом инко-БТА у пациентов с ДЦП. Данные по применению инко-БТА у детей были предоставлены несколькими исследовательскими группами из центров, расположенных в разных регионах России, в которых активно занимаются лечением пациентов с ДЦП с использованием метода ботулинотерапии. В данной публикации представлены результаты от одного до четырех ИЦ для каждого пациента. Полученные данные были анонимизированы, статистически обработаны и проанализированы. Таким образом, исследование было открытым, ретроспективным, многоцентровым.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) наличие спастической формы ДЦП (гемипаретическая форма, спастическая диплегия или спастический тетрапарез) с любым уровнем (от I до V) двигательных нарушений по GMFCS;
- 2) повышение мышечного тонуса до 2 баллов и более по MAS в выбранных мышцах — мишенях для ботулинотерапии;
- 3) наличие значимой для ребенка хронической сialорей;
- 4) возраст пациента от 1 года до 17 лет 11 мес на момент проведения инъекции препаратом инко-БТА;
- 5) непрерывное использование препарата инко-БТА при проведении повторных инъекций;
- 6) согласие родителей на выполнение инъекций препаратом инко-БТА для одновременной коррекции спастичности и сialорей, а также на проведение последующего анализа эффективности и безопасности лечения.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- 1) наличие фиксированных контрактур в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции инко-БТА;
- 2) предшествующее хирургическое лечение (миотомия, тенотомия, невротомия, сухожильно-мышечная пластика и др.) в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции инко-БТА;
- 3) предшествующая ботулинотерапия, проведенная менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- 4) выраженные дистонические нарушения в предполагаемых мышцах-мишенях.

Статистические методы. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the study participants

Показатель	Категория	Число пациентов		
		n	%	95% ДИ
Диагноз по МКБ-10	G80.0	76	46,9	39,0–54,9
	G80.1	75	46,3	38,4–54,3
	G80.2	11	6,8	3,4–11,8
Уровень по GMFCS	GMFCS I	5	3,1	1,0–7,1
	GMFCS II	31	19,1	13,4–26,0
	GMFCS III	30	18,5	12,9–25,4
	GMFCS IV	72	44,4	36,6–52,4
	GMFCS V	24	14,8	9,7–21,2
Паллиативный статус (да/нет)	Нет	150	92,6	87,4–96,1
	Да	12	7,4	3,9–12,6
Спаستичность ВК	Отсутствует	8	4,9	2,2–9,5
	Односторонняя	34	21,0	15,0–28,1
	Двусторонняя	120	74,1	66,6–80,6
Спастичность НК	Отсутствует	4	2,5	0,7–6,2
	Односторонняя	14	8,6	4,8–14,1
	Двусторонняя	144	88,9	83,0–93,3

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; G80.0 – ДЦП, спастический тетрапарез; G80.1 – ДЦП, спастическая диплегия; G80.2 – ДЦП, гемиплегическая форма.

Таблица 2. Оценка по шкалам MAS и DIS у пациентов перед 1, 2, 3 и 4-м ИЦ

Table 2. Scores on the MAS and DIS in patients with prior to the first four injection cycles

Показатель	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
На момент ИЦ 1:					
оценка по MAS	148	2,33±0,71	2,22–2,45	0,00	4,00
в ключевых мышцах ВК, баллы	157	2,67±0,74	2,55–2,79	0,00	4,00
оценка по MAS	162	72,96±13,21	70,91–75,01	7,00	100,00
в ключевых мышцах НК, баллы					
оценка по DIS, баллы					
На момент ИЦ 2:					
оценка по MAS	57	2,18±0,60	2,02–2,33	0,00	4,00
в ключевых мышцах ВК, баллы	60	2,63±0,71	2,45–2,82	0,00	4,00
оценка по MAS	65	67,51±12,01	64,53–70,48	44,00	92,00
в ключевых мышцах НК, баллы					
оценка по DIS, баллы					
На момент ИЦ 3:					
оценка по MAS	26	2,27±0,53	2,05–2,48	2,00	4,00
в ключевых мышцах ВК, баллы	29	2,59±0,73	2,31–2,86	1,00	4,00
оценка по MAS	30	68,37±13,57	63,30–73,43	40,00	95,00
в ключевых мышцах НК, баллы					
оценка по DIS, баллы					
На момент ИЦ 4:					
оценка по MAS	19	2,11±0,32	1,95–2,26	2,00	3,00
в ключевых мышцах ВК, баллы	20	2,45±0,60	2,17–2,73	2,00	4,00
оценка по MAS	20	65,90±14,19	59,26–72,54	44,00	95,00
в ключевых мышцах НК, баллы					
оценка по DIS, баллы					

таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча, при условии равенства дисперсий – t-критерия Стьюдента. Для сравнения трех и более связанных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F-критерия Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В соответствии с вышеописанными критериями включения и невключения были отобраны данные 162 пациентов, получивших 277 инъекций препаратом инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сиалореи в период с января 2021 г. по август 2025 г. Средний возраст пациентов на момент первой инъекционной сессии составил $7,23 \pm 3,73$ года (95% ДИ 6,65–7,81; min – 1,00, max – 18,00); средняя масса тела пациентов – $20,75 \pm 8,66$ кг (95% ДИ 19,41–22,10; min – 7,20, max – 55,00).

Распределение пациентов по основным клиническим характеристикам (форма ДЦП, уровень глобальных моторных навыков, паллиативный статус, спастичность) представлено в табл. 1. Наиболее часто одновременное лечение спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА выполнялось у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями – 59,2% имели IV–V уровень по GMFCS.

Все пациенты на момент включения в исследование имели значимое повышение мышечного тонуса в мышцах НК, или в мышцах ВК, или одновременно в мышцах ВК и НК. Повторные инъекции выполнялись только в том случае, если мышечный тонус после предыдущей инъекции вновь увеличивался до 2 баллов по MAS в основном патологическом паттерне, свойственном каждому конкретному пациенту (табл. 2). Также у каждого пациента, включенного в исследование, имелась значимая хроническая сиалорея, что подтверждалось оценкой по DIS (см. табл. 2).

Результаты. Дозы препарата инко-БТА. Дозы препарата инко-БТА в группе пациентов ДЦП для лечения спастичности ВК, спастичности НК,

Таблица 3. Дозы препарата инко-БТА у пациентов перед 1, 2, 3 и 4-м ИЦ
Table 3. Doses of incobotulinumtoxin A in patients before the first four injection cycles

Показатель	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
ИЦ 1:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	143	77,10±57,53 (3,84±2,54)	67,59–86,61 (3,42–4,26)	10,00 (0,49)	255,00 (13,89)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	150	157,10±68,59 (8,30±3,43)	146,03–168,17 (7,74–8,85)	20,00 (1,18)	400,00 (17,42)
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	162	214,91±83,28 (11,14±3,95)	201,94–227,87 (10,53–11,76)	40,00 (1,79)	425,00 (27,78)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	162	41,91±19,15	38,94–44,89	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	162	257,65±92,86 (13,19±3,91)	243,25–272,06 (12,58–13,79)	60,00 (3,50)	500,00 (30,50)
ИЦ 2:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	56	75,27±54,17 (3,48±2,46)	66,76–89,78 (2,82–4,14)	5,00 (0,14)	200,00 (10,31)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	59	176,95±78,64 (8,25±3,35)	156,46–197,44 (7,37–9,12)	50,00 (1,58)	500,00 (20,00)
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	64	221,17±94,16 (10,47±4,65)	197,65–244,69 (9,31–11,63)	40,00 (1,33)	400,00 (30,30)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	65	50,38±21,87	44,97–55,80	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	65	276,54±107,88 (12,70±4,63)	249,81–303,27 (11,55–13,85)	80,00 (3,10)	575,00 (32,00)
ИЦ 3:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	26	77,31±57,74 (3,56±2,81)	53,98–100,63 (2,42–4,69)	5,00 (0,14)	200,00 (10,97)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	28	201,61±92,85 (8,11±3,27)	165,61–237,61 (6,84–9,38)	50,00 (2,44)	500,00 16,67
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	30	255,17±111,15 (10,65±4,78)	213,66–296,67 (8,87–12,44)	50,00 (1,85)	500,00 (25,00)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	30	54,17±24,04	45,19–63,14	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	30	310,67±115,05 (12,85±4,54)	267,71–353,63 (11,15–14,54)	100,00 (4,80)	575,00 (26,70)
ИЦ 4:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	19	69,21±49,50 (2,89±1,92)	45,35–93,07 (1,97–3,82)	5,00 (0,14)	200,00 (7,69)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	20	177,50±61,78 (7,47±2,73)	148,58–206,42 (6,19–8,74)	90,00 (2,90)	350,00 14,00
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	20	245,75±83,23 (10,29±3,37)	206,80–284,70 (8,71–11,86)	100,00 (3,70)	400,00 (16,00)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	20	50,50±20,77	40,78–60,22	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	20	293,75±85,35 (12,18±3,21)	253,81–333,69 (10,68–13,68)	200,00 (7,40)	475,00 (18,00)

спастичности ВК и НК, спастичности и сиалореи в целом представлены в табл. 3.

Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА были достаточно большими и составляли 5,81±2,09 мес и более (табл. 4).

Оценка эффективности. Отмечено снижение спастичности мышц ВК и НК у пациентов с ДЦП с любым уровнем двигательных возможностей (рис. 1 и 2) и с любой спастической формой ДЦП (рис. 3 и 4), а также уменьшение сиалореи у пациентов с ДЦП с любым уровнем двигательных возможностей (рис. 5) и с любой спастической формой ДЦП (рис. 6) после каждого ИЦ.

При оценке динамики слюнотечения проведенный анализ не выявил статистически значимых изменений ($p=0,080$), однако показано нарастающее уменьшение сиалореи после каждого ИЦ, что продемонстрировано у пациентов с ДЦП ($n=20$), получивших все четыре повторных цикла инъекций инко-БТА (рис. 7).

НЯ, зафиксированные на протяжении исследования. После 1-го ИЦ у 8% пациентов отмечались НЯ, чаще

наблюдалась боль в месте инъекций, реже — сухость в полости рта, повышение вязкости слюны и повышение температуры. При повторных ИЦ частота НЯ не возрастала.

Обсуждение. При одновременном выполнении инъекций препаратом БТА для лечения спастичности и сиалореи у ребенка с ДЦП перед врачом встает несколько вопросов: 1) какой препарат использовать; 2) какие суммарные дозы применять на одну инъекционную сессию; 3) оценка эффективности при одновременном лечении спастичности и сиалореи; 4) оценка долговременной эффективности при одновременном лечении спастичности и сиалореи после по-

Таблица 4. Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА
Table 4. Intervals between repeated incobotulinumtoxin A injections

Интервал	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
Между 1-й и 2-й инъекциями	162/64	7,39±4,32	6,31–8,47	2,00	25,00
Между 2-й и 3-й инъекциями	64/31	5,81±2,09	5,04–6,57	3,00	12,00
Между 3-й и 4-й инъекциями	31/20	6,45±3,05	5,02–7,88	4,00	18,00

вторных ИЦ; 5) оценка безопасности при одновременном лечении спастичности и сиалореи.

Выбор препарата БТА при планировании одновременного лечения спастичности и сиалореи в детском возрасте в России достаточно очевиден. Только для препарата инко-БТА в инструкции по медицинскому применению присутствуют два официальных показания: «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 18 лет» и «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет»¹. Именно это условие и послужило основанием для выбора данного препарата для использования в нашем исследовании. Кроме того, в реальной клинической практике использование препарата ин-

ко-БТА для лечения спастичности и сиалореи рекомендуется не только для пациентов с ДЦП, но при других заболеваниях — дегенеративных болезнях нервной системы, последствиях сосудистых поражений мозга, травм центральной нервной системы, нейроинфекций, новообразований мозга и т. д.

При одновременном лечении спастичности и сиалореи суммарная доза на одну инъекционную сессию складывалась из дозы для лечения спастичности и дозы для лечения сиалореи. В нашем исследовании для определения дозы для лечения спастичности мы руководствовались рекомендациями из официальной инструкции к препарату: доза для введения в мышцы НК составляет 4–16 ЕД/кг массы

тела, максимальная — 400 ЕД; доза препарата для введения в мышцы ВК составляет 4–16 ЕД/кг массы тела, максимальная — 400 ЕД; для комбинированного введения в НК и ВК для больных, способных ходить самостоятельно или с использованием ручных приспособлений для передвижения (уровни I–III по GMFCS), доза препарата составляет 8–20 ЕД/кг, максимальная — 500 ЕД, а для больных, самостоятельное передвижение которых ограничено (уровни IV–V по GMFCS), общая доза препарата составляет 8–16 ЕД/кг, максимальная — 400 ЕД. Эти дозы были апробированы в нескольких международных рандомизированных клинических исследованиях и показали высокую эффективность и безопасность инко-БТА в коррекции спастичности [8–10]. В нашем исследовании максимальная доза для лечения спастичности не превышала 500 ЕД, а средняя доза составила $214,91 \pm 83,28$ ЕД ($11,14 \pm 3,95$ ЕД/кг массы тела) в первом ИЦ, значимо не менялась во 2-м ИЦ и умеренно возросла в 3-м и 4-м ИЦ. В открытом ретроспективном исследовании испанских авторов средняя доза для лечения спастичности при повторных инъекциях была еще выше — $368,0 \pm 170,1$ ЕД ($9,9 \pm 5,5$ ЕД/кг массы тела) [11].

В нашем исследовании доза для лечения сиалореи определялась в зависимости от массы тела ребенка (от 20 до 75 ЕД) в соответствии с рекомендациями из официальной инструкции к препарату инко-БТА и для первого ИЦ составила $41,91 \pm 19,15$ ЕД. При повторных инъекциях доза для лечения сиалореи несколько увеличивалась в соответствии с повышением массы тела ребенка (см. табл. 3).

Максимальная суммарная доза препарата инко-БТА при одновре-

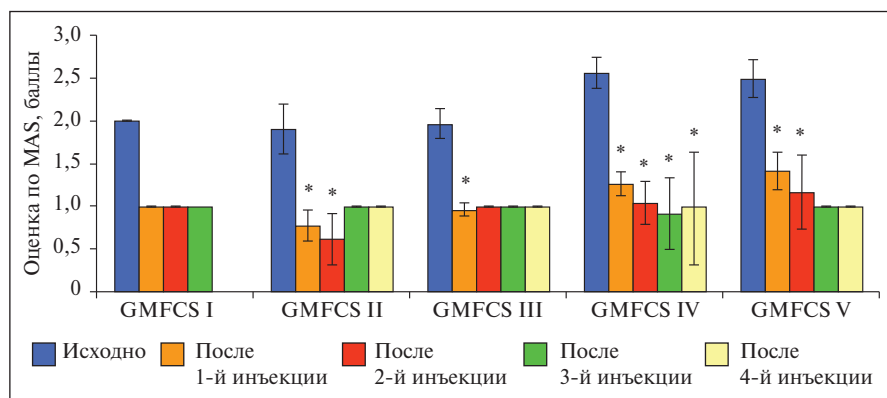


Рис. 1. Динамика оценки избыточного тонуса мышц ВК по MAS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

* — статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p < 0,001$)

Fig. 1. Dynamics of upper limb muscle tone assessed by the MAS in patients grouped by GMFCS level during repeated injection cycles.

* — statistically significant differences compared to the initial level ($p < 0,001$)

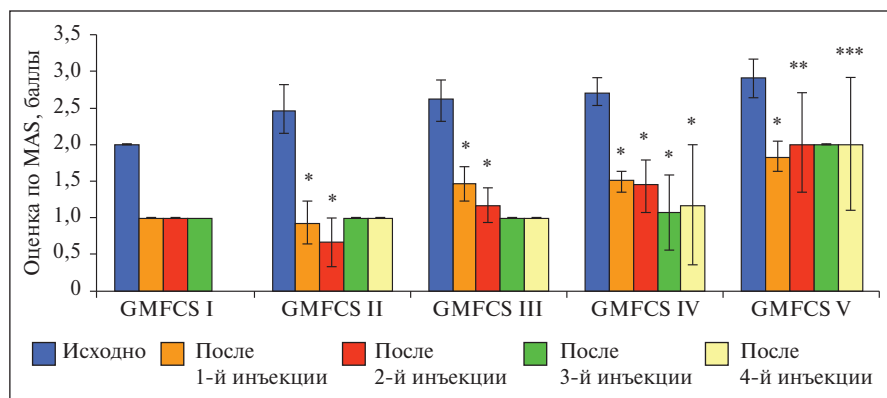


Рис. 2. Динамика оценки избыточного тонуса мышц НК по MAS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем:

* — $p < 0,001$; ** — $p = 0,001$; *** — $p = 0,002$

Fig. 2. Dynamics of lower limb muscle tone on the MAS in patients, stratified by GMFCS level, across repeated injection cycles.

Statistically significant differences compared to the initial level:

* — $p < 0,001$; ** — $p = 0,001$; *** — $p = 0,002$

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин, <https://grls.rosminzdrav.ru>

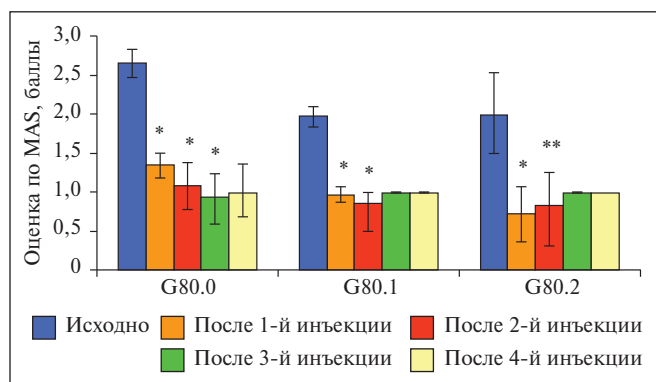


Рис. 3. Динамика оценки избыточного тонуса мышц ВК по MAS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

G80.0 – ДЦП, спастический тетрапарез; G80.1 – ДЦП, спастическая диплегия; G80.2 – ДЦП, гемиплегическая форма (здесь и на рис. 4, 6). Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем: * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,004$

Fig. 3. Dynamics of upper limb muscle tone on the MAS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

G80.0 – CP, spastic tetraparesis; G80.1 – CP, spastic diplegia; G80.2 – CP, hemiplegic form (here and in Fig. 4, 6).

Statistically significant differences compared to the initial level:

* – $p < 0,001$; ** – $p = 0,004$

менном лечении спастичности и сиалореи в нашем исследовании составила 575 ЕД и была выявлена в 3-м ИЦ, при том что средняя доза была существенно ниже – $310,67 \pm 115,05$ ($12,85 \pm 4,54$ ЕД/кг массы тела). Полученные нами значения средней дозы препарата для одновременного лечения спастичности и сиалореи в целом соответствуют данным более раннего российского ретроспективного многоцентрового исследования – $267,18 \pm 124,57$ ЕД ($13,0 \pm 7,1$ ЕД/кг массы тела), в которое, однако, входило значительно меньшее число пациентов [12]. Сходные значения суммарной дозы были представлены в небольшом ($n=27$) американском исследовании с применением препарата онаботулотоксин А – 283 ЕД (12 ЕД/кг массы тела) для лечения спастичности и 1 ЕД/кг массы тела для лечения сиалореи [13].

Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА в нашем исследовании были достаточно длительными, например время между 1-м и 2-м ИЦ составило $7,39 \pm 4,32$ мес. Это может указывать на достаточно большую длительность действия препарата, хотя в реальной клинической практике на его величину могли влиять не только медицинские, но и административные факторы.

При оценке эффективности коррекции избыточного мышечного тонуса и спастичности в нашем исследовании было показано значимое

снижение значений по MAS у пациентов со всеми спастическими формами ДЦП и при любой степени тяжести двигательных нарушений (любом уровне по GMFCS) при оценке ведущего патологического двигательного паттерна как ВК, так и НК. Например, у пациентов с IV уровнем по GMFCS (44,4% от числа всех включенных в исследование) было отмечено снижение балла по MAS с 2,56 до 1,26 ($p < 0,001$) для ВК и с 2,71 до 1,52 ($p < 0,001$) для НК после 1-го ИЦ. После повторных ИЦ эффективность в купировании спастичности сохранялась на таком же высоком уровне.

В исследовании TIMO (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label) также было показано значимое стойкое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемое по MAS в мышцах НК и ВК после каж-

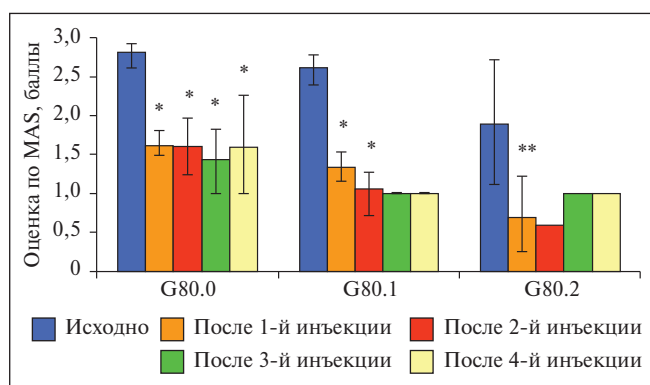


Рис. 4. Динамика оценки избыточного тонуса мышц НК по MAS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем: * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,009$

Fig. 4. Dynamics of lower limb muscle tone on the MAS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

Statistically significant differences compared to the initial level:

* – $p < 0,001$; ** – $p = 0,009$

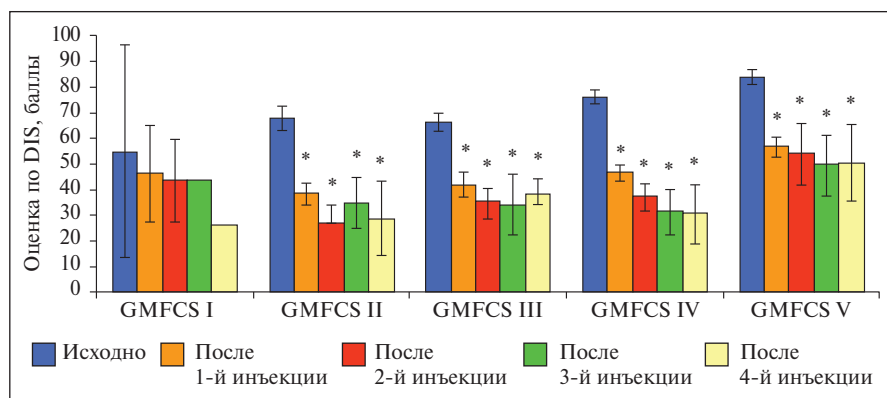


Рис. 5. Динамика оценки избыточного слюноотечения по DIS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

* – статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p < 0,001$)

Fig. 5. Dynamics of drooling severity assessed by the DIS in patients, stratified by GMFCS level, during repeated injection cycles.

* – statistically significant differences compared to the initial level ($p < 0,001$)

дого из четырех ИЦ [9]. В исследовании XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy), которое включало двойную слепую фазу (один ИЦ) в трех параллельных группах с применением разных общих доз и открытую фазу (три повторных ИЦ), также было достигнуто клинически значимое снижение мышечного тонуса в ВК [10]. В открытой фазе этого исследования не только было получено значимое снижение мышечного тонуса на протяжении всех трех повторных ИЦ, но по некоторым паттернам спастичности (сгибание в локтевом суставе, сгибание в лучезапястном суставе, большой палец в ладони) было обнаружено, что каждая повторная инъекция инко-БТА приводила к еще большему снижению мышечного тонуса при оценке по шкале Эшворта по сравнению с результатами в группе введения высокой дозы (8 ЕД/кг) в двойной слепой фазе.

При оценке эффективности лечения хронической сialорей в нашем исследовании было показано значимое снижение значений по шкале DIS у пациентов со всеми спастическими формами ДЦП и при любой степени тяжести двигательных нарушений (несколько меньше при

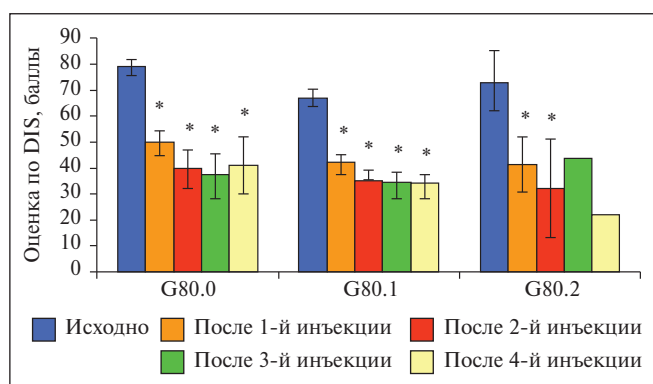


Рис. 6. Динамика оценки избыточного слюнотечения по DIS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

* — статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p < 0,001$)

Fig. 6. Dynamics of drooling severity on the DIS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

* — statistically significant differences compared to the initial level ($p < 0,001$)

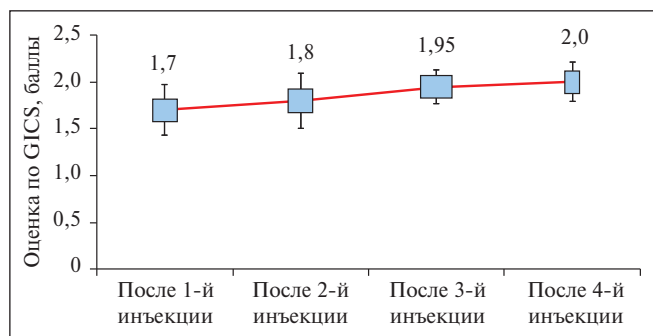


Рис. 7. Динамика оценки слюнотечения по GICS у пациентов при повторных инъекциях

Fig. 7. Dynamics of drooling assessment using the GICS in patients during repeated injection cycles

GMFCS I). Так, например, у пациентов с IV уровнем по GMFCS было отмечено снижение балла по шкале DIS с 75,83 до 46,81 ($p < 0,001$) после 1-го ИЦ. Также показано нарастающее снижение сialорей после каждого ИЦ, что наиболее наглядно было продемонстрировано по шкале GICS у пациентов с ДЦП, получивших все четыре повторных цикла инъекций инко-БТА.

Результаты многоцентрового международного исследования SIPEXI в двойной слепой фазе показали значимое уменьшение выделения слюны в группе, получавшей инъекции инко-БТА, по сравнению с группой плацебо, что отмечалось через 4, 8, 12 и 16 нед после введения [7]. В открытом периоде исследования также было продемонстрировано, что каждое последующее введение сопровождалось еще большим снижением избыточной сialорей.

Профиль безопасности инко-БТА в нашем исследовании был благоприятным — при низкой частоте НЯ в целом ни в одном случае не было отмечено серьезного НЯ. Также ни у одного из пациентов не было выявлено снижения эффективности лечения инко-БТА при повторных инъекциях ни при оценке мышечного тонуса в НК и ВК, ни при оценке выраженности сialорей. Эти данные полностью согласуются с результатами многочисленных зарубежных исследований [10, 11, 14, 15], свидетельствующих об оптимальном профиле безопасности инко-БТА, особенно с позиции планируемого долгосрочного применения в детском возрасте.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным видом исследования, отсутствием единого протокола инъекций с использованием несколько различающихся доз инко-БТА для коррекции спастичности и сialорей у пациентов с ДЦП, а также отсутствием ряда данных по оценке эффективности и безопасности препарата в течение всех четырех ИЦ.

Заключение. Использование ботулинотерапии для коррекции спастичности и сialорей за одну инъекционную сессию является адекватной лечебной стратегией при ДЦП, так как два этих состояния часто наблюдаются одновременно у пациента и негативно влияют на течение болезни и качество жизни. Выбор инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сialорей в детском возрасте очевиден, так только для этого препарата в инструкции по медицинскому применению присутствуют два официальных показания: «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 18 лет» и «Хроническая сialорей у детей в возрасте от 2 до 18 лет». На основании ретроспективного анализа данных 162 пациентов, получивших 277 инъекций препаратом инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сialорей, была показана высокая эффективность такого комплексного терапевтического подхода. После повторных ИЦ эффективность в купировании спастичности сохранялась на таком же высоком уровне, а в отношении сialорей даже имела тенденцию к увеличению. Профиль безопасности инко-БТА при одновременном лечении спастичности и сialорей также был благоприятным — отмечалась низкая частота НЯ, и ни у одного из пациентов не было выявлено снижения эффективности лечения инко-БТА при повторных инъекциях ни при оценке мышечного тонуса в НК или ВК, ни при оценке выраженности сialорей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Novak I, Jackman M, Finch-Edmondson M, Fahey M. Cerebral palsy. *Lancet*. 2025 Jul 12;406(10499):174-88. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00686-5
2. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
3. Delgado MR, Tilton A, Carranza-Del Rio J, et al; Dysport in PUL study group. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 May;63(5):592-600. doi: 10.1111/dmcn.14733
4. Vova JA, Green MM, Brandenburg JE, et al. A consensus statement on the use of botulinum toxin in pediatric patients. *PM R*. 2022 Sep;14(9):1116-42. doi: 10.1002/pmrj.12713
5. Gormley M, Fehlings D, Kim H, et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Pediatric Upper and Lower Limb Spasticity: Results From 2 Open-Label, Long-term Extension Trials. *Child Neurol*. 2025 Mar;40(3):168-79. doi: 10.1177/08830738241288431
6. Heikel T, Patel S, Ziai K, et al. Botulinum Toxin A in the Management of Pediatric Sialorrhea: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023 Feb;132(2):200-6. doi: 10.1177/00034894221078365
7. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021;97(14):e1425-36. doi: 10.1212/WNL.0000000000012573
8. Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021;14(2):183-97. doi: 10.3233/PRM-210040
9. Kanovsky P, Heinen F, Schroeder AS, et al. Safety and efficacy of repeat long-term incobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2022;15(1):113-27. doi: 10.3233/PRM-210041
10. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. IncobotulinumtoxinA Efficacy/Safety in Upper-Limb Spasticity in Pediatric Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014
11. Leon-Valenzuela A, Palacios JS, Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy — a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol*. 2020 Apr 8;20(1):126. doi: 10.1186/s12883-020-01702-7
12. Куренков АЛ, Агранович ОВ, Кузенкова ЛМ и др. Выбор дозы препарата Incobotulinumtoxin A для лечения спастичности и сialорреи при детском церебральном параличе: результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2021;2(4):189-202. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202
13. Kurenkov AL, Agranovich OV, Kuzenkova LM, et al. Dose selection of IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity and sialorrhea in cerebral palsy: results of a retrospective multicenter study. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana*. 2021;2(4):189-202 (In Russ.). doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202
14. Shoval H, Levin J, Friel K, Kim H. Safety of combined salivary gland and multilevel intramuscular onabotulinumtoxinA injections with and without ethanol in pediatric patients with cerebral palsy: a retrospective study. *J Pediatr Rehabil Med*. 2019;12(2):189-96. doi: 10.3233/PRM-180552
15. Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):532-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.04.008
16. Berweck S, Banach M, Gaebler-Spira D, et al. Safety Profile and Lack of Immunogenicity of IncobotulinumtoxinA in Pediatric Spasticity and Sialorrhea: A Pooled Analysis. *Toxins (Basel)*. 2022 Aug 25;14(9):585. doi: 10.3390/toxins14090585

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

12.09.2025 / 27.11.2025 / 28.11.2025

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.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
 Красавина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>
 Морошек Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>
 Белогорова Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-7429-7992>
 Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>
 Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
 Князев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9008-4612>
 Гераськина М.М. <https://orcid.org/0009-0005-0064-4767>
 Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
 Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 Виноградова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-1769-7284>
 Бальберт А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7164-0003>
 Михнович В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4994-8508>

Анализ связи течения мигрени и климактерического синдрома в пери- и постменопаузе



Климентова Д.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней 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

Мигрень в анамнезе — предиктор более частого и тяжелого проявления вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе.

Цель исследования — изучение связи между течением мигрени и КС у пациенток в пери- и постменопаузе.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе. Пациентки были разделены на две группы: тяжелое течение климактерического синдрома (КС; $n=78$) и нетяжелое течение КС ($n=42$).

Результаты. Риск хронической мигрени, частых приступов мигрени, высокой интенсивности боли при приступах, тяжелого влияния головной боли на качество жизни, тяжелой дезадаптации пациенток с мигренью, тяжелого бремени мигрени вне приступов, недостаточного ответа на лечение головной боли оказался значимо выше в группе тяжелого течения КС, чем при его нетяжелом течении ($p<0,05$). В группе пациенток с тяжелым течением КС риск клинически выраженной тревоги и клинически выраженной депрессии оказался значимо выше, чем в группе нетяжелого течения КС ($p<0,05$). При построении модели множественной линейной регрессии установлено, что показатели MIBS-4, психического здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (SF-36), тревоги и депрессии (HADS) могут предсказывать значение по шкале Грина у пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе ($F=25,2$; $F_{\text{крит}}=2,29$; $p<0,05$).

Заключение. Течение мигрени у пациенток с тяжелыми проявлениями КС менее благоприятно, чем у пациенток с нетяжелым КС. Течение мигрени и психический статус пациенток могут влиять на тяжесть течения КС, и наоборот. Для выявления причин наблюдаемых явлений требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: мигрень; климактерический синдром; перименопауза; постменопауза; вазомоторные симптомы; тревога; депрессия.

Контакты: Диана Андреевна Климентова; klimentovadiana23@gmail.com

Для цитирования: Климентова Д.А., Табеева Г.Р. Анализ связи течения мигрени и климактерического синдрома в пери- и постменопаузе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):84–90. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-84-90>

Analysis of the relationship between migraine and climacteric syndrome in peri- and postmenopause

Klimentova D.A., Tabeeva G.R.

*Department of Nervous Diseases, 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*

A history of migraine is a predictor of more frequent and severe vasomotor symptoms during peri- and postmenopause.

Objective: to study the connection between migraine and climacteric syndrome (CS) in peri- and postmenopausal patients.

Material and methods. The study included 120 female patients with migraine in peri- and postmenopause. The patients were divided into two groups: severe climacteric syndrome (CS; $n=78$) and mild CS ($n=42$).

Results. The risk of chronic migraine, frequent migraine attacks, high pain intensity during attacks, severe impact of headache on quality of life, severe maladjustment of patients with migraine, severe burden of migraine outside attacks, and insufficient response to headache treatment was significantly higher in the severe CS group than in the non-severe group ($p<0.05$). In the group of patients with severe migraine, the risk of clinically significant anxiety and clinically significant depression was significantly higher than in the group with mild migraine ($p<0.05$). When constructing a multiple linear regression model, it was found that MIBS-4 scores, mental health and role functioning due to emotional state (SF-36), anxiety and depression (HADS) can predict the Green Climacteric Scale score in patients with migraine in peri- and postmenopause ($F=25.2$; $F_{\text{crit}}=2.29$; $p<0.05$).

Conclusion. The course of migraine in patients with severe manifestations of CS is less favourable than in patients with mild CS. The course of migraine and the mental status of patients can influence the severity of CS, and vice versa. Further research is needed to identify the causes of the observed phenomena.

Keywords: migraine; climacteric syndrome; perimenopause; postmenopause; vasomotor symptoms; anxiety; depression.

Contact: Diana Andreevna Klimentova; klimentovadiana23@gmail.com

For citations: Klimentova DA, Tabeeva GR. Analysis of the relationship between migraine and climacteric syndrome in peri- and postmenopause. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):84–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-84-90>

В пери- и постменопаузе у женщин, в том числе и пациенток с мигренью, часто возникает климактерический синдром (КС), который проявляется вегетативными, психическими и обменными нарушениями, связанными со снижением гормональной функции яичников [1]. Основные признаки КС – вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость, ознобы). Патогенез этих симптомов может быть связан с повышением концентрации норадреналина и стимуляцией α_2 -, β_2 -адренорецепторов нейронов на фоне снижения концентрации эстрогена [2].

Известно, что флуктуации уровня эстрогена оказывают существенное влияние на течение мигрени [2]. Например, в ряде исследований демонстрируется антиноцицептивное влияние эстрогена, в частности свойство модификации работы серотонинергической и опиоидной систем, которое лежит в основе гипотезы, что усугубление течения мигрени в перименопаузе является следствием депривации эстрогена [2]. Согласно этой теории, при снижении уровня эстрогена в жидкостях и тканях организма нивелируются его антиноцицептивные эффекты, что приводит к усугублению течения мигрени [3]. По данным фундаментальных исследований, эстроген может повышать высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) из периваскулярных нервных окончаний [4], оказывать стимулирующее влияние на сигнальные пути BDNF/TrkB (Brain-Derived Neurotrophic Factor – нейротрофический фактор головного мозга; Tropomyosin receptor kinase B – тирозинкиназный рецептор B) и ERK/CREB (Extracellular signal-Regulated Kinase – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; cAMP Response Element-Binding protein – белок, связывающий циклический АМФ-ответный элемент), усиливая болевые ощущения при приступе мигрени [5]. С другой стороны, у части пациенток приступы мигрени персистируют и даже усугубляются в постменопаузе [6–8], что не может быть объяснено депривацией эстрогена. Таким образом, хотя патогенетические закономерности течения мигрени у женщин в пери- и постменопаузе изучены недостаточно, определенно существует связь между течением мигрени и проявлениями КС, что подтверждается целым рядом клинических, клинко-эпидемиологических и экспериментальных исследований.

При длительном наблюдении за женщинами в перименопаузе у пациенток с мигренью описан значимо более высокий риск возникновения вазомоторных симптомов по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью [9, 10]. Течение КС у пациенток с мигренью может быть тяжелее, чем у здоровых женщин. Так, риск тяжелых и очень тяжелых приливов у пациенток с мигренью выше, чем у женщин, не страдающих мигренью [11]. Мигрень в анамнезе в зрелом возрасте ассоциирована с более тяжелым и длительным течением КС, при этом более сильная связь наблюдалась у пациенток с мигренью с аурой [12]. Более того, мигрень в анамнезе – предиктор более частого и тяжелого проявления вазомоторных симптомов в пери- и постмено-

паузе [12]. Однако не известно, какие параметры течения мигрени влияют на КС и влияет ли КС на распространенность хронической мигрени (ХМ), а также на эффективность ее лечения.

Цель исследования – изучение связи между течением мигрени и КС у пациенток в пери- и постменопаузе.

Материал и методы. В исследование включены 120 женщин в пери- и постменопаузе.

Критерии включения: наличие приступов головной боли (ГБ), соответствующей диагностическим критериям мигрени с аурой, мигрени без ауры, ХМ, лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018); перименопауза (–2, –1 и +1а по STRAW+10); постменопауза (+1b, +1c и +2 по STRAW+10).

Критерии не включения: пациентки с приступами ГБ, не соответствующей диагностическим критериям мигрени с аурой, мигрени без ауры, ХМ, ЛИГБ; пациентки в репродуктивном периоде.

Проводились опрос, анализ клинической формы мигрени (мигрень с аурой, мигрень без ауры, ХМ), наличия/отсутствия ЛИГБ, частоты приступов мигрени в месяц, интенсивности приступов мигрени (с использованием визуальной аналоговой шкалы – ВАШ). Далее проводилось анкетирование пациенток, включавшее следующие опросники: Индекс влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6); Шкала оценки бремени мигрени вне приступов (Migraine Interictal Burden Scale, MIBS-4); Индекс ответа на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT); Опросник оценки терапии приступов мигрени (Migraine Assessment of Current Therapy, Migraine-ACT); Шкала оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS); Опросник для оценки качества жизни (Short Form-36, SF-36); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); шкала Грина для оценки тяжести КС.

Пациентки были разделены на две группы: тяжелое течение КС (≥ 20 баллов по шкале Грина; $n=78$) и нетяжелое течение КС (< 20 баллов по шкале Грина; $n=42$). Средний возраст пациенток в группе тяжелого течения составил 51,88 года, в группе нетяжелого течения – 52,69 года. При расчете критерия Краскела–Уоллиса не было выявлено статистически значимой разницы в возрасте пациенток в обеих группах ($H=0,03$; $p>0,05$). Распространенность клинических форм мигрени и ЛИГБ в обеих группах представлена в табл. 1.

Таким образом, большая часть пациенток в обеих группах страдали эпизодической мигренью без ауры, не осложненной ЛИГБ. Различия в группах будут подробнее рассмотрены далее.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Microsoft Office Excel 2021. Для оценки достоверности различий в группах использовались критерий χ^2 , H-критерий Краскела–Уоллиса. После

получения статистически значимого результата применялась поправка Йейтса.

Результаты. Распространенность форм мигрени и ЛИГБ в группах тяжелого и нетяжелого течения КС. Распространенность ХМ в группах тяжелого и нетяжелого течения КС значительно различалась: риск ХМ в группе тяжелого течения КС оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения [отношение рисков (ОР) 2,22; $p < 0,05$]. Распространенность мигрени с аурой, мигрени без ауры и ЛИГБ значительно не различалась в группах ($p > 0,05$). Однако число пациенток с мигренью с аурой и с ЛИГБ в рамках представленного исследования оказалось крайне мало, соответственно полученные данные могут быть ненадежны.

Оценка ответа на лечение ГБ и терапию приступов мигрени. Риск недостаточного ответа на лечение ГБ (HURT) и неэффективности терапии приступов мигрени (Migraine-ACT) в группе тяжелого течения КС оказался в 3 раза выше, чем в группе нетяжелого течения (ОР 3,28; $p < 0,05$).

Оценка течения мигрени. В группе тяжелого течения КС риск частых приступов мигрени (≥ 10 приступов в ме-

сяц) оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения (ОР 2,42; $H=12,8$; $p < 0,05$). Риск высокой интенсивности боли при приступах (≥ 8 баллов по ВАШ) также оказался в 1,5 раза выше в группе тяжелого течения КС (ОР 1,61; $H=14,89$; $p < 0,05$). Риск тяжелого влияния ГБ на качество жизни (КЖ; ≥ 60 баллов по результатам опросника HIT-6) в группе тяжелого течения КС оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения КС (ОР 2,22; $H=26,51$; $p < 0,05$), а риск тяжелой дезадаптации пациентов с мигренью (≥ 21 балла по шкале MIDAS) – в 4 раза выше (ОР 4,44; $H=26,52$; $p < 0,05$). Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (≥ 5 баллов по шкале MIBS-4) при тяжелом течении КС оказался в 2,5 раза выше, чем при нетяжелом течении КС (ОР 2,6; $H=22,25$; $p < 0,05$).

Все полученные данные представлены графически на рис. 1.

Таким образом, установлено, что течение мигрени в пери- и постменопаузе при тяжелом КС хуже, чем при нетяжелом: риск ХМ, частых приступов ГБ, высокой интенсивности ГБ при приступах, тяжелого влияния ГБ на КЖ, тяжелой дезадаптации, связанной с мигренью, тяжелого бремени мигрени вне приступов и недостаточной эффективности терапии мигрени оказался значительно выше в группе тяжелого течения КС.

Анализ психического статуса пациенток. В табл. 2 представлены результаты исследования тревоги и депрессии у пациенток с мигренью в группах тяжелого и нетяжелого течения КС.

В группе пациенток с тяжелым течением КС риск клинически выраженной тревоги оказался в 9 раз выше, чем в группе с нетяжелым КС (ОР 9,1; $p < 0,05$), а риск клинически выраженной депрессии – в 6 раз выше (ОР 6; $p < 0,05$). Риск одновременного проявления клинически выраженных тревоги и депрессии оказался в 8 раз выше среди пациенток с тяжелым течением КС по сравнению с нетяжелым течением КС (ОР 8,18; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ связи между течением КС и показателями КЖ, психического статуса, течения мигрени. При расчете коэффициента Спирмана установлено наличие статистически значимых связей между тяжестью КС и час-

Таблица 1. Распространенность клинических форм мигрени среди пациенток с тяжелым и нетяжелым течением КС, n (%)

Table 1. Prevalence of clinical forms of migraine among patients with severe and non-severe CS, n (%)

Форма мигрени	Тяжелое течение КС (n=78)	Нетяжелое течение КС (n=42)
ХМ	33 (42)	8 (19)
Эпизодическая мигрень	45 (58)	34 (81)
Мигрень с аурой	14 (28)	8 (19)
Мигрень без ауры	64 (82)	34 (81)
ЛИГБ	12 (15)	2 (5)

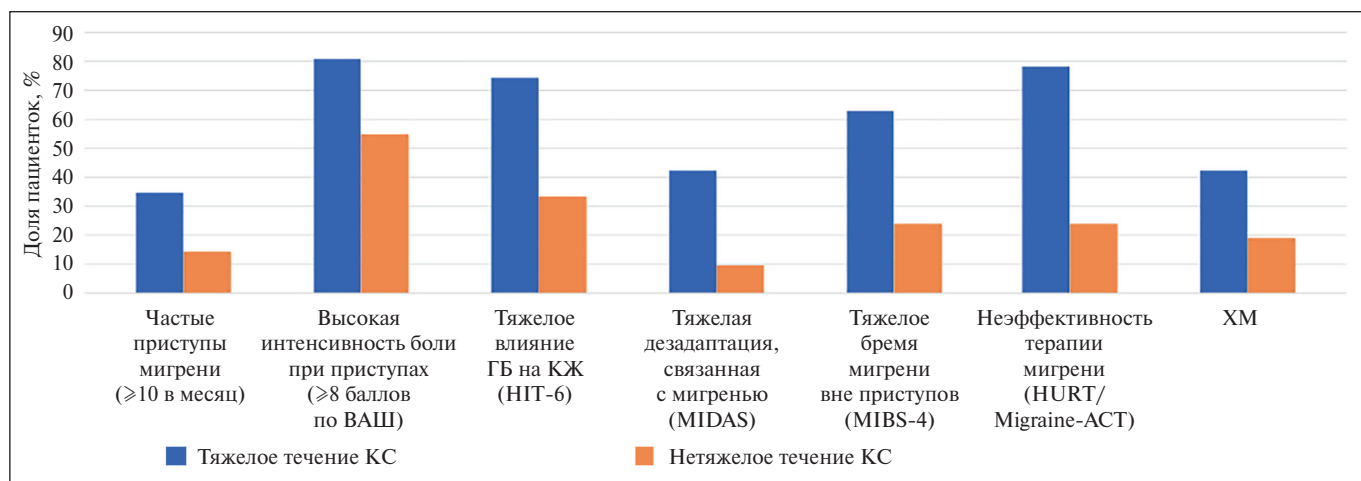


Рис. 1. Показатели течения мигрени в группах тяжелого и нетяжелого течения КС

Fig. 1. Indicators of migraine severity in groups with severe and non-severe CS

тотой приступов, интенсивностью боли при приступах, числом дней с ГБ в месяц, показателями HIT-6, MIDAS, MIBS-4, баллами HADS, а также показателями КЖ по SF-36. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, частота приступов, интенсивность боли при приступах мигрени, число дней с ГБ в месяц у пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе статистически значимо связаны с течением КС: чем хуже протекает мигрень, тем сильнее проявления КС. Кроме того, ожидаемо выявлена корреляция между баллом по шкале Грина и показателями шкалы оценки качества жизни SF-36, показателями шкалы для оценки тревоги и депрессии HADS.

Регрессионный анализ связи между течением КС, течением мигрени и психическим статусом у пациенток в пери- и постменопаузе. После предварительного корреляционного анализа, оценивающего связь между всеми полученными количественными параметрами, были исключены показатели, связанные между собой (с целью устранения мультиколлинеарности). В итоге в модель множественной линейной регрессии в качестве зависимой переменной были включены данные измерения степени тяжести КС с помощью шкалы Грина, а в качестве независимых переменных — значения MIBS-4, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (SF-36), психического здоровья (SF-36) и показатели HADS.

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значима ($F=25,2$ при $F_{\text{крит}}=2,29$; $p<0,05$), значение коэффициента детерминации составило 0,52, что свидетельствует об удовлетворительном качестве модели. Иными словами, показатели бремени мигрени вне приступов (MIBS-4), психического здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (SF-36), тревоги и депрессии (HADS) могут предсказывать значение по шкале Грина. Полученная зависимость представлена на рис. 2.

Таким образом, течение мигрени и психический статус пациенток могут влиять на тяжесть течения КС, и наоборот.

Обсуждение. Данные, указывающие на ассоциацию мигрени и вазомоторных симптомов как основного прояв-

ления КС, встречались в литературе и ранее. Еще в 2008 г. при исследовании когорты, включавшей 28 118 женщин, было установлено, что мигрень является фактором риска проявлений КС у пациенток с мигренью [10]. При длительном наблюдении за женщинами оказалось, что вазомотор-

Таблица 3. *Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по шкале Грина и показателей КЖ, психического статуса и течения мигрени у пациенток в пери- и постменопаузе*

Table 3. *Results of correlation analysis of the relationship between Green Climacteric Scale score and indicators of quality of life, mental status, and migraine course in peri- and postmenopausal patients*

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмана	Интерпретация
Возраст	0,053	Нет статистически значимой связи
Частота приступов	0,504	Умеренная положительная связь
Интенсивность ГБ по ВАШ	0,398	То же
Число дней с ГБ в месяц	0,566	« «
HIT-6	0,571	« «
MIDAS	0,567	« «
MIBS-4	0,578	« «
Физическое функционирование (SF-36)	-0,556	Умеренная отрицательная связь
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (SF-36)	-0,494	То же
Интенсивность боли (SF-36)	-0,68	« «
Общее состояние здоровья (SF-36)	-0,607	« «
Жизненная активность (SF-36)	-0,666	« «
Социальное функционирование (SF-36)	-0,578	« «
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (SF-36)	-0,47	« «
Психическое здоровье (SF-36)	-0,704	Сильная отрицательная связь
HADS (тревога)	0,513	Умеренная положительная связь
HADS (депрессия)	0,578	То же

Таблица 2. *Исследование тревоги и депрессии у пациенток в группах тяжелого и нетяжелого течения КС, n (%)*

Table 2. *Study of anxiety and depression in patients with severe and non-severe CS, n (%)*

Результаты исследования с помощью HADS	Тяжелое течение КС (n=78)	Нетяжелое течение КС (n=42)
Нет ни тревоги, ни депрессии	16 (20,5)	29 (69)
Только клинически выраженная тревога	7 (9)	1 (2,4)
Только клинически выраженная депрессия	4 (5,1)	0
Клинически выраженные тревога и депрессия	6 (7,7)	0

ные симптомы чаще встречаются среди пациенток с мигренью в анамнезе, чем у пациенток, никогда не страдавших мигренью [9]. Установлено и то, что пациентки, страдающие мигренью, склонны к более тяжелому течению КС, чем пациентки без мигрени в анамнезе [11]. Пациентки с мигренью чаще длительно (более 5 лет) испытывают вазомоторные симптомы, чем пациентки, не страдающие мигренью [12]. В представленном исследовании получены данные относительно особенностей проявлений КС у пациенток с мигренью. При тяжелом течении КС (>20 баллов по шкале Грина) риск ХМ, риск частых приступов мигрени (от 10 приступов в месяц) и высокой интенсивности боли при приступах (от 8 баллов по ВАШ) выше, чем при нетяжелом течении. Выраженное влияние ГБ на КЖ, тяжелая дезадаптация и высокий уровень бремени мигрени также чаще встречались среди пациенток с тяжелым течением КС. Недостаточный ответ на лечение ГБ и неэффективность терапии приступов также значимо чаще встречаются среди пациенток с тяжелым течением КС, чем среди пациенток с нетяжелым течением. Такие данные свидетельствуют о необходимости особого подхода к лечению как мигрени, так и проявлений КС.

Обращает на себя внимание и психический статус участниц исследования: тревога и депрессия значимо чаще встречались среди пациенток с тяжелым течением КС по сравнению с группой нетяжелого течения. Согласно данным систематического обзора, опубликованного в 2021 г., мигрень статистически значимо ассоциирована с тревогой [13]; авторы данного исследования отмечают необходимость диагностики тревоги среди пациенток с мигренью. Депрессия также встречается среди пациентов с мигренью чаще, чем среди пациентов, не страдающих мигренью [14]. Кроме того, согласно результатам систематического обзора, депрессия может являться предиктором трансформации эпизодической мигрени в ХМ [15]. Во время пери- и постменопаузы пациентки чаще испытывают симптомы тревоги и депрессии [16], а КС, в свою очередь, также ассоциирован с более частыми и тяжелыми проявлениями тревоги и депрессии [17]. Тяжелое течение мигрени, тяжелое течение КС и психические расстройства, вероятно, связаны ме-

жду собой, эту связь подтверждает и построенная в рамках статистической обработки данных проведенного исследования регрессионная модель: бремя мигрени вне приступов, показатели HADS и показатели КЖ, отображающие психическое здоровье, могут предсказывать, хоть и с ограниченной точностью, результаты оценки по шкале Грина. Однако невозможно выделить первичный фактор, являющийся причиной общего неблагоприятного состояния пациенток с мигренью с тяжелым течением КС. Ограничением представленного исследования является его одномерный характер, не позволяющий выявить причинно-следственные связи.

С учетом всего вышеизложенного встает вопрос о возможностях оптимизации терапии у пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе. Прежде всего таким пациенткам следует проводить диагностику КС (опрос, заполнение шкалы Грина), а также скрининг на наличие эмоциональных расстройств (опрос, заполнение шкалы HADS). Это поможет специалисту выявить сопутствующие мигрени проблемы и проводить оптимальную коррекцию этих нарушений.

Купирование приступов мигрени может проводиться при помощи нестероидных противовоспалительных препаратов и триптанов [18, 19]. Возможно также применение комбинированных анальгетических препаратов [20, 21]. Кроме того, разработаны селективные агонисты серотониновых 5-HT_{1F}-рецепторов (ласмидитан) и антагонисты рецепторов CGRP (урбогепант, римегепант, завегепант и др.), преимуществами которых являются минимальный сердечно-сосудистый риск и минимальный риск развития ЛИГБ [22, 23], однако данные препараты еще не зарегистрированы в реестре лекарственных средств Российской Федерации.

Поскольку в представленном исследовании продемонстрирован повышенный риск ХМ у пациенток с тяжелым течением КС, профилактика приступов чрезвычайно важна для повышения КЖ этих пациенток. Для профилактики могут быть использованы все классы препаратов: бета-блокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты [18], но особое внимание следует уделить ботулинотерапии и мо-

ноклональным антителам к CGRP и к рецепторам CGRP, так как они обладают не только высокой эффективностью [24, 25], даже в отношении рефрактерной мигрени [26], но и благоприятным профилем безопасности [27, 28]. Для профилактики приступов мигрени в Российской Федерации стал доступен антагонист рецепторов CGRP атогепант, этот препарат эффективен для профилактики приступов [29], есть также данные, свидетельствующие о его эффективности не только при ХМ, но и при эпизодической мигрени [30].

При выявлении тяжелых проявлений КС необходимо направить пациентку на консультацию к гинекологу с целью подбора терапии. Однако, с учетом данных литературы, свидетельствующих об усугублении течения

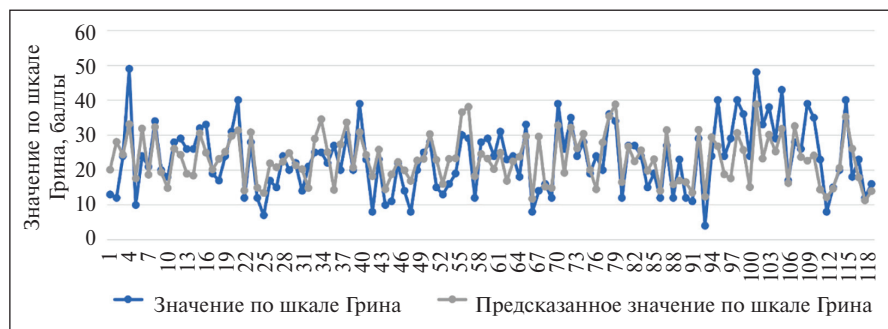


Рис. 2. Сопоставление наблюдаемых показателей шкалы Грина с расчетными показателями при построении модели множественной линейной регрессии. Ось y отображает число баллов по шкале Грина, ось x — порядковые номера пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе (от 1 до 120)

Fig. 2. Comparison of observed Green Climacteric scale scores with calculated scores when constructing a multiple linear regression model. The y-axis shows the number of points on the Green scale, the x-axis shows the serial numbers of patients with migraine in peri- and postmenopause (from 1 to 120)

мигрени на фоне приема гормональной заместительной терапии [7, 31–33], следует рассматривать применение других препаратов, эффективность которых доказана в отношении купирования проявлений КС: пароксетин, эсциталопрам, флуоксетин и венлафаксин [1, 34], эффективных и при профилактике приступов мигрени. Разработан также препарат фезолинетант, антагонист рецепторов нейрокина 3, который эффективно снижает частоту приливов, а частота побочных эффектов у него сопоставима с таковой плацебо [35, 36]. К сожалению, фезолинетант еще не зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации и не может быть использован, но в будущем его применение может улучшить состояние пациенток с мигренью, страдающих от проявлений КС.

Существенное влияние на КЖ пациенток может оказать и коррекция психического статуса. При выявлении клинически выраженной тревоги и депрессии необходима консультация психиатра и психотерапевта с целью подбора адекватной терапии. Доказана эффективность использования немедикаментозных методов лечения: физические нагрузки (силовые тренировки, аэробные нагрузки, йога

и др.) ассоциированы со снижением уровня тревоги и депрессии [37], со снижением частоты приливов [38] и частоты приступов мигрени [39]. Таким образом, лечение пациенток с мигренью в пери- и постменопаузе требует комплексного подхода.

Заключение. Течение мигрени у пациенток с тяжелым течением КС менее благоприятно, чем у пациенток с нетяжелым течением: риск ХМ, частых приступов ГБ (от 10 приступов в месяц), высокой интенсивности ГБ при приступах (от 8 баллов по ВАШ), выраженного влияния ГБ на КЖ, тяжелой дезадаптации, связанной с мигренью, тяжелого бремени мигрени вне приступов и недостаточной эффективности терапии мигрени оказались значимо выше в группе тяжелого течения КС, чем в группе нетяжелого течения. Риск клинически выраженных тревоги и депрессии при тяжелом течении КС также оказался выше. При анализе связи КС, психического статуса пациенток и течения мигрени установлено, что течение мигрени и психический статус пациенток могут влиять на тяжесть течения КС, и наоборот. Для выявления причин наблюдаемых явлений требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2025. ID: 117_3
Menopause and climacteric state in women: clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. ID: 117_3 (In Russ.).
2. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(6):H1270–H1280. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2022
3. Waliszewska-Prosol M, Grandi G, Ornello R, et al. Menopause, perimenopause, and migraine: Understanding the intersections and implications for treatment. *Neurol Ther*. 2025;14(3):665–80. doi: 10.1007/s40120-025-00720-2
4. Gupta S, Villalon CM, Mehrotra S, et al. Female sex hormones and rat dural vasodilatation to CGRP, periauricular electrical stimulation and capsaicin. *Headache*. 2007;47(2):225–35. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00526.x
5. Guo JQ, Deng HH, Bo X, Yang XS. Involvement of BDNF/TrkB and ERK/CREB axes in nitroglycerin-induced rat migraine and effects of estrogen on these signals in the migraine. *Biol Open*. 2017;6(1):8–16. doi: 10.1242/bio.021022
6. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016;56(2):292–305. doi: 10.1111/head.12763
7. Ornello R, Caponnetto V, Frattale I, Sacco S. Patterns of Migraine in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:859–71. doi: 10.2147/NDT.S285863
8. Saffari TM, Kavanagh K, Ormseth B, et al. Severe obesity is associated with increased migraine severity and frequency: A retrospective cohort study. *J Clin Neurosci*. 2023;115:8–13. doi: 10.1016/j.jocn.2023.07.007
9. Maleki N, Cheng YC, Tu Y, Locascio JJ. Longitudinal course of vasomotor symptoms in perimenopausal migraineurs. *Ann Neurol*. 2019;85(6):865–74. doi: 10.1002/ana.25476
10. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study. *Maturitas*. 2008;60(2):108–21. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.04.004
11. Faubion SS, Smith T, Thielen J, et al. Association of Migraine and Vasomotor Symptoms. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(5):701–12. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.010
12. Crowe HM, Rich-Edwards JW, Rexrode KM, Joffe H. Association of migraine and vasomotor symptom severity and duration among naturally menopausal women in Nurses' Health Study II. *Menopause*. 2025. doi: 10.1097/GME.0000000000002615
13. Karimi L, Wijeratne T, Crewther SG, et al. The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;11:Art. 613372. doi: 10.3389/fneur.2
14. Amiri S, Behnezhad S, Azad E. Migraine headache and depression in adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatry*. 2019;33(3):131–40. doi: 10.1007/s40211-018-0299-5
15. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020;40(5):503–16. doi: 10.1177/0333102419883355
16. Gibson CJ, Ajmera M, O'Sullivan F, et al. A systematic review of anxiety and depressive symptoms among women experiencing vasomotor symptoms across reproductive stages in the US. *Int J Womens Health*. 2025;17:537–52. doi: 10.2147/IJWH.S491640
17. Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australas Psychiatry*. 2023;31(2):165–73. doi: 10.1177/10398562231165439
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Мигрень. Всероссийское общество неврологов, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России», Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». 2024. ID: 295_4
Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Migraine. All-Russian Society of Neurologists, All-Russian Public Organization "Union of Rehabilitologists of Russia", Interregional Public Organization "Russian Society for the Study of Headache". 2024. ID: 295_4 (In Russ.).
19. Табеева ГР, Артеменко АР, Корешкина МИ и др. 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

- Tabeeva GR, Artemenko AR, Koreshkina MI, et al. Overcoming obstacles to effective treatment of patients with migraine (Statement of the expert group on optimizing treatment of patients with migraine). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):4-14 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-4-14
20. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):350-7. doi: 10.1111/ene.15103
21. Табеева ГР. Рациональный подход к купированию приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):100-6. doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-100-106
- Tabeeva GR. Rational approach to migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):100-6 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-100-106
22. Pellesi L, Jodie B, Barhum F, et al. Head-to-head relief: ubrogepant, rimegepant, and zavegepant in migraine treatment. *Pain Manag*. 2025;15(5):279-84. doi: 10.1080/17581869.2025.2494494
23. Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2021;4(10):e2128544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544
24. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia*. 2022 Dec;42(14):1543-64. doi: 10.1177/03331024221123058
25. Артеменко АР, Абрамов ВГ. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в лечении хронической мигрени у взрослых: результаты мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):89-99. doi: 10.17116/jnevro202312305189
- Artemenko AR, Abramov VG. Botulinum toxin type A (Relatox) in the treatment of chronic migraine in adults: results of phase IIIb, randomized, one-blind, multicenter, active-controlled, parallel-group trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5):89-99 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312305189
26. 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 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86
27. Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2014;21(6):851-9. doi: 10.1111/ene.12393
28. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):Art. 86. doi: 10.1186/s40001-022-00716-w
29. Vernieri F, Iannone LF, Lo Castro F, et al.; Italian Headache Registry (RICe) Study Group. Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study). *Cephalalgia*. 2025;45(4):3331024251335927. doi: 10.1177/03331024251335927
30. Hou M, Luo X, He S, et al. Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25(1):116. doi: 10.1186/s10194-024-01822-2
31. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):73-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x
32. Kim S, Lee SB, Hong YJ, et al. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):376-84. doi: 10.1177/03331024211044441
33. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Women's Health*. 2015;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
34. Witten T, Staszkiwicz J, Gold L, et al. Nonhormonal Pharmacotherapies for the Treatment of Postmenopausal Vasomotor Symptoms. *Cureus*. 2024 Jan 17;16(1):e52467. doi: 10.7759/cureus.52467
35. Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, et al. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):245-54. doi: 10.1080/13697137.2024.2334083
36. Santoro N, Neal-Perry G, Stute P, et al. Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy. *Curr Med Res Opin*. 2025 Feb;41(2):375-84. doi: 10.1080/03007995.2025.2470752
37. Soong RY, Low CE, Ong V, et al. Exercise Interventions for Depression, Anxiety, and Quality of Life in Older Adults With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2025;8(2):e2457859. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57859
38. La Touche R, Fierro-Marrero J, Sanchez-Ruiz I, et al. Prescription of therapeutic exercise in migraine, an evidence-based clinical practice guideline. *J Headache Pain*. 2023 Jun 7;24(1):68. doi: 10.1186/s10194-023-01571-8
39. Thomas A, Daley AJ. Women's views about physical activity as a treatment for vasomotor menopausal symptoms: a qualitative study. *BMC Women's Health*. 2020 Sep 14;20(1):203. doi: 10.1186/s12905-020-01063-w

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

23.09.2025 / 01.12.2025 / 02.12.2025

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.

Климентова Д.А. <https://orcid.org/0009-0007-3192-1936>

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

Диагностика феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: клинические случаи



Черкасова А.Н.^{1,2}, Яцко К.А.^{1,3}, Ковязина М.С.^{1,2,4}, Варако Н.А.^{1,2,4}, Рябинкина Ю.В.¹,
Кремнева Е.И.¹, Кротенкова М.В.¹, Брутян А.Г.¹, Федин П.А.¹, Супонева Н.А.¹, Пирадов М.А.¹

¹ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва; ²факультет психологии
и ³факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

⁴ФГБНУ «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9;

³Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1; ⁴Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4

В последние десятилетия представления о пациентах с хроническими нарушениями сознания (ХНС) существенно расширились за счет описания феномена «скрытого сознания». В рамках его диагностики важен индивидуальный подход, предполагающий сопоставление поведенческих и инструментальных данных у каждого пациента. В нашей стране исследования по выявлению этого феномена только начинают развиваться, что делает актуальным накопление случаев успешной фиксации тех или иных «скрытых» признаков сознания. В статье представлены клинические наблюдения двух пациентов с ХНС. Первая пациентка, по данным клинической оценки с применением специализированных шкал, находилась в вегетативном состоянии / имела синдром ареактивного бодрствования. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) со специально разработанным комплексом парадигм у нее был выявлен феномен «скрытого сознания» (церебральная активация, частично соотносимая с нормативной, в ответ на пассивные соматосенсорные, слуховые неречевые и речевые стимулы). Второй пациент, согласно указанной клинической оценке, соответствовал состоянию минимального сознания «минус». В результате фМРТ-исследования у него было получено инструментальное подтверждение сохранности отдельных аспектов сознания (церебральная активация в ответ на слуховые неречевые и слуховые речевые парадигмы). Обсуждается применение комплексного мультимодального персонализированного подхода к диагностике феномена «скрытого сознания» и возможности нейрореабилитации пациентов с опорой на получаемые с его помощью данные.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования; состояние минимального сознания «минус»; «скрытое сознание»; парадигмы; фМРТ.

Контакты: Анастасия Николаевна Черкасова; cherka.sova@mail.ru

Для цитирования: Черкасова А.Н., Яцко К.А., Ковязина М.С., Варако Н.А., Рябинкина Ю.В., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Брутян А.Г., Федин П.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Диагностика феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: клинические случаи. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):91–98. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-91-98>

Diagnosis of the phenomenon of ‘covert cognition’ in patients with prolonged disorders of consciousness: clinical cases

Cherkasova A.N.^{1,2}, Yatsko K.A.^{1,3}, Kovyazina M.S.^{1,2,4}, Varako N.A.^{1,2,4}, Ryabinkina Yu.V.¹,
Kremneva E.I.¹, Krotchenkova M.V.¹, Brutyan A.G.¹, Fedin P.A.¹, Suponeva N.A.¹, Piradov M.A.¹

¹Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow; ²Department of Psychology
and ³Department of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow;

⁴Federal Scientific Center of Psychological and Multidisciplinary Research, Moscow

¹80, Volokolamskoe Sh., 125367 Moscow, Russia; ²11, Mokhovaya St., Build. 9, 125009 Moscow, Russia;

³27, Lomonosovsky Prospekt, Build. 1, 119991 Moscow, Russia; ⁴9, Mokhovaya St., Build. 4, 125009, Moscow, Russia

In recent decades, our understanding of patients with prolonged disorders of consciousness (PDOC) has expanded significantly thanks to the description of the phenomenon of ‘covert cognition.’ An individual approach is important in its diagnosis, involving the comparison of behavioural and instrumental data for each patient. In our country, research into this phenomenon is only just beginning to develop, which makes it important to accumulate cases of successful detection of various ‘covert’ signs of consciousness. This article presents clinical observations of two patients with PDOC. According to clinical assessment using specialised scales, the first patient was in a vegetative state/had unresponsive wakefulness syndrome. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI) with a specially designed set of paradigms, the phenomenon of ‘covert cognition’ was detected in her (cerebral activation, partially correlated with the norm, in response to passive somatosensory, auditory non-verbal and verbal stimuli). The second patient, according to the clinical assessment, corresponded to a min-

imally conscious state 'minus'. As a result of fMRI examination, instrumental confirmation of the preservation of certain aspects of consciousness (cerebral activation in response to auditory non-verbal and auditory verbal paradigms) was obtained. The use of a comprehensive multimodal personalised approach to the diagnosis of the phenomenon of 'covert cognition' and the possibilities of neurorehabilitation of patients based on the data obtained with its help are discussed.

Keywords: prolonged disorders of consciousness; vegetative state / unresponsive wakefulness syndrome; minimally conscious state 'minus'; 'covert cognition'; paradigms; fMRI.

Contact: Anastasia Nikolaevna Cherkasova; cherka.sova@mail.ru

For citation: Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, Varako NA, Ryabinkina YuV, Kremneva EI, Krotchenkova MV, Brutyan AG, Fedin PA, Suponeva NA, Piradov MA. Diagnosis of the phenomenon of 'covert cognition' in patients with prolonged disorders of consciousness: clinical cases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):91–98 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-91-98>

Диагностика феномена «скрытого сознания» является одной из важнейших задач, которая стоит на сегодняшний день перед специалистами, исследующими пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС). Под этим феноменом подразумевается несоответствие данных клинической оценки таких пациентов, проведенной в том числе с применением специализированных шкал, и данных инструментальной диагностики активации их головного мозга при предъявлении пассивных и/или активных парадигм (заданий). При использовании пассивных парадигм осуществляется воздействие на пациентов стимулами разных модальностей, в случае с активными парадигмами пациенты побуждаются к выполнению инструкций [1].

Большая часть исследований по выявлению феномена «скрытого сознания» выполнены за рубежом, в нашей стране число таких работ начинает постепенно возрастать [2]. На базе ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» в коллаборации с группой нейропсихологов факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова был разработан и апробирован на здоровых добровольцах комплекс из девяти пассивных (соматосенсорных, слуховых неречевых и речевых) и трех активных парадигм под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) для выявления феномена «скрытого сознания» с опорой на данные общей психологии и нейропсихологии [3, 4]. Затем было проведено исследование по применению обозначенного набора парадигм у 10 пациентов с ХНС [из них шесть — в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и четверо — в состоянии минимального сознания «минус» (СМС-)], результаты которого опубликованы на страницах данного журнала [5]. Были выявлены пять пациентов, имевших значимые кластеры активации головного мозга, частично соотносимые с кластерами здоровых добровольцев, в ответ на отдельные пассивные парадигмы. Среди них была одна пациентка в ВС/САБ (из шести), которая продемонстрировала феномен «скрытого сознания», и четыре пациента в СМС- (из четырех), у которых было получено инструментальное подтверждение сохранности отдельных аспектов сознания.

Целью настоящей работы является анализ клинических случаев пациентки в ВС/САБ с феноменом «скрытого сознания» и пациента в СМС-, имевшего значимые результаты, подтверждающие наличие сознания, в наибольшем количестве парадигм фМРТ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 54 лет, поступила в ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» с основным диагнозом «энцефалопатия метаболического генеза (метаболическая, постгипоксическая). Последствия понтинного и экстрапонтинного миелинолиза», код диагноза по МКБ-10 G93.8, спустя 2 мес после перенесенной церебральной катастрофы. Клинически уровень сознания соответствовал ВС/САБ, при неоднократной оценке по Пересмотренной шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R) наилучший результат был представлен суммарно 5 баллами (1–1–1–0–0–2). Оценка пациентки по другим специализированным шкалам отражена в следующих показателях:

- Пересмотренная шкала восприятия болевого стимула при коме (Nociception Coma Scale-Revised, NCS-R) — 3 балла (1–0–2);
- Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (Comorbidities Coma Scale, CoCoS) — 15 баллов (1–2–3–0–0–2–0–2–0–0–1–0–0–0–0–2–1–2–0–0–0–0);
- Шкала оценки инвалидизации (Disability Rating Scale, DRS) — 24 балла (0–3–4–3–3–3–5–3);
- Расширенная шкала исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale-Extended, GOSE) — 2 балла.

При проведении электроэнцефалографии основной ритм зарегистрирован не был, отмечалась ареактивность записи при функциональных пробах. По результатам регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов, основные компоненты стволовых структур слухового анализатора сохранены, увеличена латентность V пиков с двух сторон (6,28 мс слева и 6,5 мс справа). При исследовании когнитивных вызванных потенциалов отмечены изменения: латентность пика P300 увеличена (495 мс), амплитуда — 5,5 мкВ. Данные МРТ головного мозга соответствовали метаболическим изменениям (понтинного и экстрапонтинного миелинолиза) с признаками атрофии головного мозга. При эндоскопической оценке акта глотания выявлены его несостоятельность, синдром пенетрации и аспирации. По катamnестическим данным, у пациентки наступил летальный исход спустя месяц после завершения госпитализации.

По результатам проведения фМРТ-исследования с разработанным авторами комплексом парадигм пациентка продемонстрировала значимую активацию в ответ на семь из них. Две парадигмы (слуховая речевая парадигма «Прослушивание рассказов на русском и японском языках»

и активная парадигма, включающая инструкцию «Пение про себя песни “В лесу родилась елочка”») не показали значимых кластеров активации при групповом анализе данных здоровых добровольцев [4], поэтому сопоставление кластеров пациентки с нормативными провести не представляется возможным. В первой из них активация наблюдается только в правом полушарии мозжечка, во второй имеются один небольшой кластер в правой язычной извилине и предклинье и пик активации в скорлупе левого полушария головного мозга.

В отношении остальных пяти парадигм возможно сопоставление активации со среднегрупповыми нормативными данными. В слуховой неречевой парадигме «Прослушивание марша Ф. Мендельсона» у пациентки отмечается кластер только в стволе головного мозга, что не является для нас показательным. Данные по остальным парадигмам представим подробно (рис. 1):

- в соматосенсорной парадигме «Написание буквы “М” на животе» активация пациентки имеет место в лобной коре левого полушария (прецентральной, верхней/средней лобных извилинах) и в задней части поясной коры;
- в слуховой неречевой парадигме «Прослушивание звука будильника» активация наблюдалась в верхней височной извилине правой гемисферы, а также в подкорковых структурах (хиазме, стволе мозга и скорлупе слева);
- слуховая речевая парадигма «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”» позволила выявить активацию в височных областях билатерально (справа выявляется кластер в верхней и средней височных извилинах, слева — пик активации в верхней височной извилине), а также в островке и задней части орбитальной извилины справа, в средней части поясной коры, мозжечке и стволе мозга;

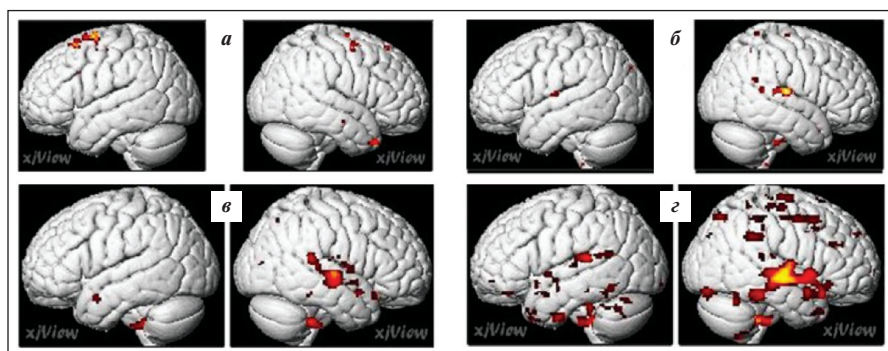


Рис. 1. Выявленная у пациентки в ВС/САБ активация, соответствующая: а — парадигме «Написание буквы “М” на животе»; б — парадигме «Прослушивание звука будильника»; в — парадигме «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”»; г — парадигме «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего obscenную лексику»¹

Fig. 1. The activation revealed in the patient in VS/UWS corresponds to: а — paradigm “Writing the letter ‘M’ on the abdomen”; б — paradigm “Listening to the alarm sound”; в — paradigm “Listening to one’s own name as part of the ‘cocktail party’ effect”; г — paradigm “Listening to audio fragment from the film with obscene language”¹

- в слуховой речевой парадигме «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего obscenную лексику» была продемонстрирована активация в конвексимальных отделах височных долей (верхней и средней височных извилинах справа и верхней височной извилине слева), глубоких височных структурах (левом гиппокампе, правой парагиппокампальной извилине), в отдельных извилинах лобной доли (прецентральной, средней лобной извилинах справа, задней части орбитальной извилины билатерально), теменной доли (постцентральной, супрамаргинальной извилинах справа) и затылочной доли (веретенообразной, язычной извилинах справа), в островке справа, а также в ряде подкорковых структур (стволе мозга, мозжечке и правом таламусе).

Клиническое наблюдение 2

Пациент Б., 28 лет, поступил в ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» с основным диагнозом «постгипоксическая энцефалопатия тяжелой степени», код диагноза по МКБ-10 G93.1. Из анамнеза известно, что 7 мес назад на фоне нарастающих признаков дыхательной недостаточности произошла внезапная остановка сердечной деятельности с проведением сердечно-легочной реанимации (синусовый ритм восстановлен на 8-й минуте). Клинически уровень сознания соответствовал СМС-, неоднократная оценка по CRS-R составила максимально 9 баллов (1–1–3–2–0–2). Оценка по другим специализированным шкалам представлена следующими показателями:

- NCS-R — 7 баллов (3–1–3);
- CoCoS — 10 баллов (0–0–0–1–2–0–0–0–0–0–0–0–0–0–0–0–1–1–1–2–0–0–2–0);
- DRS — 20 баллов (0–3–1–3–3–3–4–3);
- GOSE — 2 балла.

При проведении электроэнцефалографии зарегистрированы отсутствие основного ритма, ареактивность записи в ответ на функциональные пробы, но вместе с тем были выделены физиологические паттерны первой и второй стадий сна. По результатам регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов: основные компоненты стволовых акустических ответов сохранены, но есть изменения параметров — увеличены латентности V пиков с двух сторон (6,23 мс слева и 5,9 мс справа); увеличены межпиковые интервалы с двух сторон (слева — 2,55 мс, справа — 2,45 мс). По результатам когнитивных вызванных потенциалов отмечены изменения: увеличена латентность пика P300 (475 мс в первой и 563 мс во второй значимой серии), а амплитуда снижена в первой значимой серии — до 3,1 мкВ. Данные структурной МРТ головного мозга соответствовали изменениям в обоих полушариях большого мозга, вероятнее всего, вследствие глобальной ишемии головного мозга. Стоит отметить, что пациент владел двумя языками (русский и че-

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

ченский). При эндоскопической оценке акта глотания выявлена его несостоятельность, при рентгенологической оценке глотания диагностировано нарушение ротоглоточной фазы. Катamnестические данные не удалось собрать ввиду отсутствия коммуникации путем телефонного звонка.

По результатам проведения фМРТ-исследования с разработанным авторами комплексом парадигм пациент продемонстрировал значимую активацию в ответ на семь из них. Три парадигмы (слуховая неречевая парадигма «Прослушивание смеха ребенка», активные парадигмы, направленные на выполнение инструкций, — «Представление чистки зубов» и «Пение про себя песни “В лесу родилась елочка”») не показали значимых кластеров активации при групповом анализе данных здоровых добровольцев [4], поэтому сопоставление кластеров пациента с нормативными провести невозможно. В парадигме, включающей представление чистки зубов, выделяется небольшой кластер активации в теменно-затылочной области левой гемисферы — верхней и средней затылочных извилинах, ангулярной извилине. В парадигме, направленной на пение песни, кластеры активации имеются только в правом и левом полушариях мозжечка. Парадигма с прослушиванием смеха ребенка позволила выявить объемные кластеры в верхних височных извилинах обоих полушарий, поперечной височной извилине Гешля слева, а также за пределами височных долей в лобной (средней и нижней лобной извилинах справа) и теменной (супрамargинальной извилине слева) коре (рис. 2).

В отношении остальных четырех парадигм возможно сопоставление выявленной активации со среднегрупповыми

данными здоровых добровольцев. Что особенно важно, в рамках этого сопоставления во всех четырех парадигмах у пациента имеются кластеры, пересекающиеся с нормативными [4]. Опишем наблюдаемую активацию подробно (см. рис. 2):

- в слуховой неречевой парадигме «Прослушивание марша Ф. Мендельсона» выявляется активация в поперечной височной извилине Гешля и верхней височной извилине билатерально, а также в теменных областях (супрамargинальной извилине билатерально, ангулярной извилине справа с вовлечением верхней теменной дольки справа);
- в слуховой неречевой парадигме «Прослушивание мелодии песни “В лесу родилась елочка”» активация имеет место в верхних височных извилинах билатерально, в затылочной коре левого полушария (нижней затылочной извилине и веретенообразной извилине), в областях фронтального полюса справа и *parietal operculum* слева;
- в слуховой речевой парадигме «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”» отмечается пик активации в верхней височной извилине левого полушария;
- слуховая речевая парадигма «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего obscenную лексику» также позволила выявить пик активации в верхней височной извилине левой гемисферы.

Обсуждение

Проанализируем случай первой пациентки. В рамках клинической оценки она не продемонстрировала признаков сознательной деятельности (отмечались только открывание глаз без стимуляции, позотоническая реакция, визуальный и слуховой стартл-рефлекс), что подтверждалось оценкой по специализированным шкалам. Уровень сознания соответствовал ВС/САБ. При этом по данным фМРТ-исследования у нее выявлялись значимые кластеры активации в ответ на пассивные соматосенсорные, слуховые неречевые и речевые парадигмы, которые были доступны для соотнесения с активацией, наблюдаемой у здоровых добровольцев [4].

В соматосенсорной парадигме «Написание буквы “М” на животе» активация пациентки не соотносится со среднегрупповой нормативной, представленной в теменных и височных отделах правого полушария, а также в правом полушарии мозжечка, но имеет место в лобной коре левого полушария (прецентральной, верхней/средней лобных извилинах) и в задней части поясной коры. Отсутствие активации в соматосенсорных областях головного мозга может указывать на ограничения в переработке

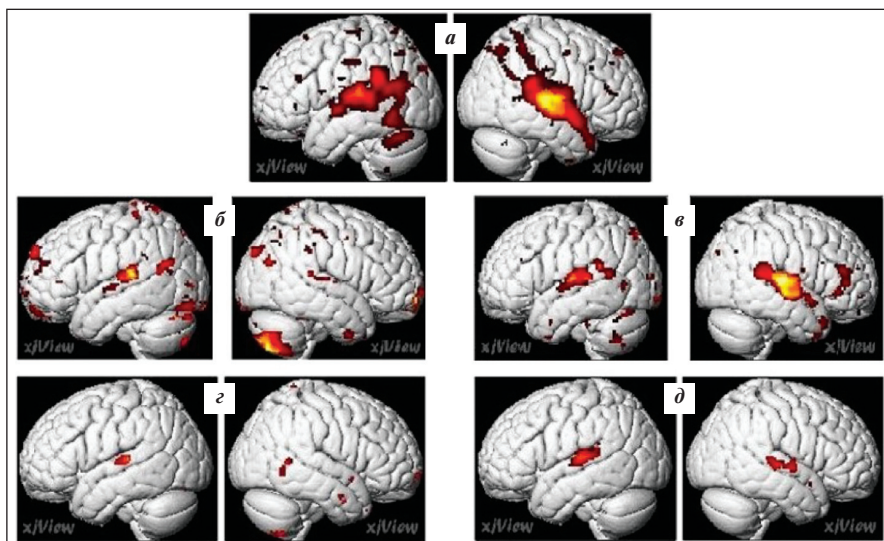


Рис. 2. Выявленная у пациента в СМС- активация, соответствующая: а — парадигме «Прослушивание марша Ф. Мендельсона»; б — парадигме «Прослушивание мелодии песни “В лесу родилась елочка”»; в — парадигме «Прослушивание смеха ребенка»; г — парадигме «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”»; д — парадигме «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего obscenную лексику»

Fig. 2. The activation revealed in the patient in MCS-corresponds to: а — paradigm “Listening to the Wedding March (Mendelssohn)”; б — paradigm “Listening to the melody of the traditional Russian Christmas song”; в — paradigm “Listening to a child’s laughter”; г — paradigm “Listening to one’s own name as part of the ‘cocktail party’ effect”; д — paradigm “Listening to audio fragment from the film with obscen language”

кожно-кинестетической информации. Однако кластер в указанных отделах коры лобных долей, возможно, отражает моторный ответ на стимуляцию. Задняя часть поясной коры, активация которой имеется у пациентки, является важным компонентом сетей, необходимых для осознания (англ. *awareness*), может участвовать в обеспечении баланса между внутренним и внешним фокусом внимания [6].

В слуховой неречевой парадигме «Прослушивание звука будильника», в отличие от средней по группе нормы активации в височной доле левого полушария, у пациентки (помимо кластера в подкорковых структурах) отмечается активация в верхней височной извилине правой гемисферы, что соотносится с данными клинической нейропсихологии об участии этой области в перцепции невербального акустического материала [7].

В рамках слуховой речевой парадигмы «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”» имя пациентки предъявлялось внутри обращающих на себя внимание предложений (например, «Знаете, что я узнала об Иване?») на фоне шума вечеринки, который четко не распознавался как речь. Так же как и в среднем по группе здоровых добровольцев, у пациентки имеется активация в височных областях билатерально, но с большим представительством в правом полушарии. В отличие от усредненных нормативных данных, у пациентки не представлена активация в нижней лобной извилине слева (поле Бродмана 45). Однако и при индивидуальном анализе у здоровых людей воспроизводимость этой зоны была низкой (отмечалась у 1 из 10 добровольцев) [4]. Активация височных долей у пациентки соответствует перцептивному уровню переработки слухоречевой информации, описанному в работах под руководством А.М. Оуэна и регистрируемому у небольшой части пациентов в ВС/САБ (по данным одной из крупных работ, у 6 из 22 пациентов) [8]. Выявленные кластеры могут выступать хабами языковой сети [9]. Помимо указанного, у пациентки наблюдается активация в островке и задней части орбитальной извилины справа, в средней части поясной коры, мозжечке и стволе мозга. В одном из фМРТ-исследований было показано, что непроизвольное восприятие собственного имени в рамках эффекта «коктейльной вечеринки» может первично обеспечиваться за счет восходящей сети внимания, состоящей из структур слуховой коры, предклинья, островка, таламуса и ствола головного мозга [10], часть из которых были выделены у пациентки. В другой серии работ было показано, что восприятие стимулов, имеющих отношение к самому себе, тесно связано со структурами передней поясной коры, в том числе и у пациентов с ХНС [11], что частично пересекается с активацией поясной коры у рассматриваемой нами пациентки при предъявлении ей собственного имени.

Слуховая речевая парадигма «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего обсценную лексику» позволила выявить у пациентки достаточно обширную активацию. В первую очередь обозначим билатеральные кластеры в височных долях (верхней и средней височных извилинах справа и верхней височной извилине слева), которые пересекаются со среднегрупповыми данными здоровых людей и могут отражать процессы восприятия слуховой и слухоречевой информации (так как в качестве контрольного условия в парадигме использовался шум томографа, их сложно дифференцировать). Кроме активации конвекситальных

отделов височных долей, кластеры представлены в глубинных височных структурах, в отдельных извилинах лобной, теменной и затылочной долей, в островке справа, а также в ряде подкорковых структур. Такое широкое представление зон может быть обусловлено типом предъявляемой стимуляции. Отрывки из фильмов применяются в так называемых «натуралистических» парадигмах, направленных на регистрацию у людей похожего сознательного опыта при восприятии сложной информации в динамике. Для этого требуются вовлечение ряда когнитивных процессов высокого уровня и соответствующая им интегративная активация как в модально-специфических областях, так и в надмодальных лобной и теменной коре [12]. Используемую нами парадигму нельзя в полной мере отнести к «натуралистическим», так как она имела блоковый дизайн и не включала оценку динамики регистрируемых показателей по ходу сюжета. Тем не менее содержащийся в ней фрагмент фильма мог вызывать подобную обширную активацию, что мы и наблюдаем у пациентки. Включение в парадигму обсценной лексики, которая ранее не применялась в исследованиях «скрытого сознания», могло способствовать усилению непроизвольной вовлеченности в процесс восприятия, вызывать эмоциональный отклик и, как следствие, более широкий церебральный ответ.

Наиболее примечательно, что наличие активации, соотносимой с нормативной, отмечается в слуховых речевых парадигмах, которые выступили как самые эффективные у здоровых людей [4]. Стоит отметить, что указанные кластеры в большей степени представлены у пациентки в правом полушарии. Это может быть следствием изменения функциональных систем, обеспечивающих переработку предъявляемой информации, с учетом структурных повреждений головного мозга, либо доминантности по речи правого полушария. Приведенные данные позволяют говорить о наличии у этой пациентки с клинически установленным диагнозом ВС/САБ феномена «скрытого сознания».

Перейдем к случаю второго пациента. При поведенческой оценке у него имелись минимальные проявления сознания в виде локализации боли и вокализации, в остальном имели место открывание глаз без стимуляции, визуальный и слуховой стартл-рефлекс, что подтверждалось оценкой по специализированным шкалам. Уровень сознания соответствовал СМС-. При этом по данным фМРТ-исследования пациент продемонстрировал значимую и, что особенно важно, частично соотносимую с нормативной активацию в ответ на пассивные слуховые неречевые и речевые парадигмы.

В слуховой неречевой парадигме «Прослушивание марша Ф. Мендельсона» активация пациента соответствует активации здоровых добровольцев в поперечной височной извилине Гешля и верхней височной извилине правого полушария; кроме того, она имеет место в аналогичных височных структурах левого полушария и в теменных областях (супрамаргинальной извилине билатерально, ангулярной извилине справа с вовлечением верхней теменной доли справа). Кластеры в височных долях соотносятся с имеющимися клиническими и нейровизуализационными сведениями относительно перцепции музыкальных стимулов [13, 14]. Роль в восприятии музыки теменных долей (в особенности нижней теменной доли), активация которых имеется у пациента, также показана в ряде исследований. В ча-

стности, кора этих областей принимает участие в восприятии характеристик музыки высокого порядка, в отслеживании течения музыки, которая динамично разворачивается во времени, в распознавании музыки и связанных с ней воспоминаний [15].

В слуховой неречевой парадигме «Прослушивание мелодии песни “В лесу родилась елочка”» активация пациента пересекается с активацией здоровых добровольцев в верхних височных извилинах билатерально. В среднем по группе здоровых добровольцев кластеры в височных долях представлены более широко, а также имеются за их пределами в скорлупе справа, постцентральной извилине и передних/средних отделах поясной извилины слева. У пациента также отмечались кластеры активации за пределами височных структур, но в иных зонах мозга: в затылочной коре левого полушария (нижней затылочной извилине и веретенообразной извилине), в областях фронтального полюса справа и *parietal operculum* слева. О роли теменной коры в восприятии музыки уже упоминалось, передняя префронтальная кора может принимать участие в фокусировке внимания на музыкальном стимуле и его удержании в рабочей памяти [15]. Подключение затылочных областей, возможно, отражает задействование у пациента в восприятии музыки межмодального взаимодействия.

Отдельно остановимся на слуховой неречевой парадигме «Прослушивание смеха ребенка». По ней не удалось получить среднегрупповые нормативные данные [4]. Тем не менее у пациента наблюдаются объемные кластеры в верхних височных извилинах обоих полушарий, поперечной височной извилине Гешля слева, а также в лобной и теменной коре. Кластеры в височной коре в той или иной степени соотносятся с ожидаемой активацией на основе других фМРТ-исследований по восприятию смеха у здоровых людей [16, 17], а также с данными клинической нейропсихологии об участии коры височных долей преимущественно правого полушария в распознавании эмоционально-просодических компонентов речи [18].

В парадигме «Прослушивание собственного имени в рамках эффекта “коктейльной вечеринки”» у пациента имеет место пик активации в верхней височной извилине левого полушария. Иной активации, аналогичной нормативной (в височной коре правого полушария и нижней лобной извилине слева), не отмечалось. С учетом контрольного условия парадигмы в виде шума вечеринки, выявленная у пациента активация может частично соответствовать перцептивному уровню переработки слухоречевой информации, описанному в работах под руководством А.М. Оуэна [8]. Выявленный кластер может выступать в виде хаба языковой сети [9].

В парадигме «Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего общенную лексику» также имеется пик активации в верхней височной доле левого полушария и отсутствует имеющаяся в норме активация височных структур справа. Эта активация может отражать процессы восприятия слуховой и слухоречевой информации (поскольку в качестве контрольного условия в парадигме использовался шум томографа, их сложно дифференцировать).

Стоит отметить, что кластеры активации в ответ на парадигмы, направленные на восприятие речи, имеются у пациента в левой гемисфере, что соответствует представлениям о межполушарной организации в отношении доминант-

ности по речи левого полушария. Указанные результаты позволяют говорить об инструментальном подтверждении сохранности отдельных аспектов сознания у этого пациента с клинически установленным диагнозом СМС-, а также расширяют представления о них.

Согласно крупному метаанализу, наличие церебрального ответа на пассивные стимулы имеется у 26% пациентов в ВС/САБ и 55% — в СМС- [1]. В большинстве представленных в литературе исследований применялись парадигмы, направленные на восприятие стимулов (одиночных или иерархических) в рамках одной из модальностей [1, 2], что может снижать вероятность выявления «скрытого сознания» и не позволяет более полно описать профиль предположительно сохраненных сторон психической деятельности пациентов с ХНС. В проведенном нами исследовании применялся комплексный мультимодальный персонализированный подход с использованием 12 парадигм фМРТ, на основе которого удалось широко охватить «скрытые» проявления сознания. У пациентки в ВС/САБ была показана возможность восприятия соматосенсорных (тактильных), слуховых неречевых (бытовых шумов) и слуховых речевых (собственного имени, общенной лексики) стимулов. Пациент в СМС- продемонстрировал способность восприятия слуховой неречевой (мелодий без слов) и речевой (собственного имени, общенной лексики) информации.

Подобное фМРТ-исследование с применением комплексного мультимодального персонализированного подхода ранее проводилось группой авторов из Израиля [19]. Использовались пассивные парадигмы, направленные на восприятие слуховой, слухоречевой и зрительной информации, а также активные парадигмы, направленные на мысленные представления. Задания персонализировались (например, применялись парадигмы с предъявлением имени пациента по сравнению с нейтральными словами или с предъявлением информации, произнесенной знакомым голосом, по сравнению с той же информацией, озвученной незнакомым голосом). Среди 11 пациентов с ХНС (шесть в ВС/САБ и пять в СМС-) у девяти была обнаружена активация в ответ на простые слуховые стимулы, у пяти — на речь, у шести — на собственное имя, у трех — на знакомый голос, также у трех — на зрительные стимулы. Что касается активных парадигм, один пациент имел соответствующую активацию в одном задании, два — в двух заданиях, один — в трех заданиях и один — в четырех заданиях на мысленные представления. Авторы выделяют случай пациента в ВС/САБ, который продемонстрировал активацию в слуховых, слухоречевых и активных парадигмах. Они отмечают, что применение такого широкого набора парадигм повысило чувствительность методики и позволило увидеть профиль сохраненных возможностей каждого пациента. Наш комплекс парадигм был направлен на достижение аналогичных целей на русскоязычной выборке пациентов с ХНС, случаи которых представлены в данной статье.

Практическая значимость диагностики «скрытого сознания» связана с возможной прогностической ценностью выявления этого феномена, что изучается в настоящее время. Показано, что пациенты со «скрытыми» признаками сознания, особенно в ВС/САБ травматической этиологии, могут иметь более высокий реабилитационный потенциал [20]. К сожалению, в текущей работе в одном из представленных случаев быстро наступил летальный исход, а в дру-

гом катамнестические сведения собрать не удалось. Тем не менее накопление данных об исходах у пациентов с предполагаемыми признаками «скрытого сознания» является крайне важным.

Кроме того, предлагаемый персонализированный подход с анализом клинических случаев предоставляет информацию для построения программ нейрореабилитации пациентов с ХНС. Полученные сведения об активации головного мозга в ответ на стимулы тех или иных модальностей, в том числе эмоционально насыщенные и персонализированные, могут выступать в качестве опоры для составления индивидуальных программ психостимулотерапии в рамках нейропсихологической реабилитации [21, 22]. На первый план в этих программах могут выходить те виды стимуляции, церебральный отклик на которые у пациентов подтвержден, с постепенным расширением репертуара стимулов.

Возможен также учет данных о «скрытых» признаках сознания при решении вопроса о применении в отношении пациентов с ХНС транскраниальной магнитной стимуляции (поскольку пациенты с такими признаками, как отме-

чалось выше, могут иметь более высокий реабилитационный потенциал), а также при выборе мишеней стимуляции исходя из наличия сохранных кластеров активации, в том числе в протоколах, сочетающих когнитивную реабилитацию и неинвазивную нейромодуляцию, что требует проведения дальнейших исследований [23].

Заключение

Представленные клинические наблюдения проиллюстрировали применение комплексного мультимодального персонализированного подхода к диагностике феномена «скрытого сознания» с помощью метода фМРТ с парадигмами. Они пополняют пока еще немногочисленные данные о выявлении «скрытых» признаков сознания на русскоязычной выборке пациентов с ХНС.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики и лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):485-92. doi: 10.1136/jnnp-2015-310958
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Выявление феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: обзор данных фМРТ с парадигмами. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2023;73(3):291-310. doi: 10.31857/S0044467723030048
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС, et al. Detection of the “covert cognition” phenomenon in patients with chronic disorders of consciousness: a review of fMRI data with paradigms. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2023;73(3):291-310 (In Russ.). doi: 10.31857/S0044467723030048
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Разработка комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания»: нейропсихологические аспекты. *Национальный психологический журнал*. 2024;19(2):68-80. doi: 10.11621/npj.2024.0206
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС, et al. Development of a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon: neuropsychological aspects. *National Psychological Journal*. 2024;19(2):68-80 (In Russ.). doi: 10.11621/npj.2024.0206
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Апробация на выборке здоровых добровольцев комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания». *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2024;47(2):219-42. doi: 10.11621/LPJ-24-22
- Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС, et al. Testing a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon on a sample of healthy volunteers. *Lomonosov Psychology Journal*. 2024;47(2):219-42 (In Russ.). doi: 10.11621/LPJ-24-22
- Пирадов МА, Яцко КА, Черкасова АН и др. Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):28-34. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34
- Piradov MA, Yatsko KA, Cherkasova AN, et al. Results of the application of a set of functional MRI paradigms to diagnose “covert cognition” phenomenon in patients with prolonged disorders of consciousness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):28-34 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34
- Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014;137(Pt 1):12-32. doi: 10.1093/brain/awt162
- Корсакова НК, Московичюте ЛИ. Клиническая нейропсихология: учебное пособие для вузов. Москва: Юрайт; 2023. 165 с.
- Korsakova NK, Moskvichyute LI. Clinical neuropsychology. Moscow: Yurait; 2023. 165 p. (In Russ.).
- Coleman MR, Davis MN, Rodd JM, et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009;132(Pt 9):2541-52. doi: 10.1093/brain/awp183
- Han M-E, Park SY, Oh S-O. Large-scale functional brain networks for consciousness. *Anat Cell Biol*. 2021;54(2):152-64. doi: 10.5115/acb.20.305
- Nakane T, Miyakoshi M, Nakai T, Naganawa S. How the non-attending brain hears its owner's name. *Cereb Cortex*. 2016;26(10):3889-904. doi: 10.1093/cercor/bhv184
- Qin P, Di H, Liu Y, et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1993-2002. doi: 10.1002/hbm.20989
- Naci L, Cusack R, Anello M, Owen A. A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(39):14277-82. doi: 10.1073/pnas.1407007111
- Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Санкт-Петербург: Питер; 2022. 768 с.
- Luria AR. Higher cortical functions in man. St. Petersburg: Piter. 2022. 768 p. (In Russ.).
- Schirmer A, Fox PM, Grandjean D. On the spatial organization of sound processing in the human temporal lobe: a meta-analysis. *NeuroImage*. 2012;63(1):137-47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.025
- Särkämö T, Tervaniemi M, Huottilainen M. Music perception and cognition: development, neural basis, and rehabilitative use of music. *WIREs Cogn Sci*. 2013;4:441-51. doi: 10.1002/wcs.1237
- Sander K, Scheich H. Left auditory cortex and amygdala, but right insula dominance for human laughing and crying. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(10):1519-31. doi: 10.1162/089892905774597227

17. Meyer M, Zysset S, von Cramon DY, Alter K. Distinct fMRI responses to laughter, speech, and sounds along the human peri-sylvian cortex. *Cogn Brain Res*. 2005;24(2):291-306. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.02.008
18. Хомская ЕД. Нейропсихология. Санкт-Петербург: Питер; 2005. 496 с. Khomskaya ED. Neuropsychology. St. Petersburg: Piter. 2005. 496 p. (In Russ.).
19. Bick AS, Leker RR, Ben-Hur T, Levin N. Implementing novel imaging methods for improved diagnosis of disorder of consciousness patients. *J Neurol Sci*. 2013;334(1-2):130-8. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.009
20. Wang F, Di H, Hu X, et al. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Med*. 2015;13:83. doi: 10.1186/s12916-015-0330-7
21. Фуфаева ЕВ, Микадзе ЮВ, Черкасова АН и др. Восстановление сознания: возможности нейропсихологической оценки и реабилитации. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2021;(3):102-28. doi: 10.11621/vsp.2021.03.06 Fufaeva EV, Mikadze YuV, Cherkasova AN, et al. Recovery of consciousness: opportunities for neuropsychological assessment and rehabilitation. *Moscow University Psychology Bulletin*. 2021;3:102-28 (In Russ.). doi: 10.11621/vsp.2021.03.06
22. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). Москва: Литасс; 2012. 120 с. Zaitsev OS, Tsarenko SV. Neuroreanimatology. Coma recovery (therapy of post-comatose states). Moscow: Litass; 2012. 120 p. (In Russ.).
23. Formica C, De Salvo S, Corallo F, et al. Role of neurorehabilitative treatment using transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness. *J Int Med Res*. 2021;49(2). doi: 10.1177/0300060520976472

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

05.08.2025 / 01.11.2025 / 02.11.2025

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.

Черкасова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7831-5833>
 Яцко К.А. <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>
 Ковязина М.С. <https://orcid.org/0000-0002-1795-6645>
 Варако Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8310-8169>
 Рябинкина Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
 Кремнева Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>
 Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
 Брутян А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>
 Федин П.А. <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>
 Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Субъективные когнитивные нарушения как проявление болезни Альцгеймера или эмоциональных расстройств

Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А.

Кафедра нервных болезней 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

Когнитивные нарушения (КН) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, а также частой причиной инвалидности. Однако у 20–30% пациентов, обращающихся с жалобами на снижение когнитивных функций (КФ) в специализированные центры (клиники памяти), не выявляется отклонений от нормы по данным расширенного нейропсихологического обследования. Это состояние обозначается как субъективные когнитивные нарушения (СКН). По данным международных исследований, СКН в пожилом возрасте могут быть предиктором развития клинически значимых КН в будущем, вплоть до деменции. Представлены собственные наблюдения двух пациенток с СКН, у которых при наличии субъективных жалоб на снижение памяти и наследственной отягощенности по болезни Альцгеймера (БА) при расширенном нейропсихологическом обследовании не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы. У обеих пациенток отмечались эмоциональные нарушения (тревога). У первой пациентки с СКН выявлены положительные биологические маркеры БА в цереброспинальной жидкости, что позволило расценить ее состояние как СКН с альцгеймеровскими патологическими изменениями, в другом наблюдении не обнаружено положительных биомаркеров, что позволило диагностировать СКН на фоне эмоциональных нарушений (выраженной тревоги). Показано, что когнитивные жалобы при отсутствии объективного когнитивного снижения часто объясняют наличием эмоциональных нарушений (тревоги и депрессии). Однако, с одной стороны, эмоциональные расстройства выступают в качестве причины СКН, а с другой — их наличие у пациентов с СКН может являться отражением когнитивного снижения и быть следствием начинающегося дегенеративного процесса в головном мозге. Обсуждаются вопросы ведения пациентов с СКН, которое основано на нелекарственных методах. В нашей стране при ведении пациентов с КН широко используются ноотропные средства. Анализируются данные об использовании препарата Проспекта при сосудистых КН, отмечаются эффективность и безопасность препарата по результатам многоцентровых плацебоконтролируемых исследований.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; Проспекта.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для цитирования: Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А. Субъективные когнитивные нарушения как проявление болезни Альцгеймера или эмоциональных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):99–105. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-99-105>

Subjective cognitive impairment as a manifestation of Alzheimer's disease or emotional disorders.

Grishina D.A., Lokshina A.B., Metelkina E.A.

*Department of Nervous Diseases, 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*

Cognitive impairment (CI) is one of the most common types of neurological disorders and a frequent cause of disability. However, in 20–30% of patients who visit specialized centers (memory clinics) with cognitive complaints, no abnormalities are detected in extended neuropsychological testing. This condition is referred to as subjective cognitive impairment (SCI). According to international studies, SCI in older adults may be a predictor of clinically significant CI in the future, up to and including the development of dementia. We present our own observations of two patients with SCI who, despite subjective complaints of memory loss and a family history of Alzheimer's disease (AD), did not show any clinically significant deviations from the norm in an extended neuropsychological examination. Both patients had emotional disturbances (anxiety). The first patient with SCI had positive biological markers of AD in the cerebrospinal fluid (CSF), which allowed her condition to be classified as SCI with Alzheimer's pathological changes. In another observation, no positive biomarkers were found, which allowed SCI to be diagnosed against a background of emotional disorders (severe anxiety). A number of studies have shown that cognitive complaints in the absence of objective cognitive decline are often explained by the presence of emotional disorders (anxiety and depression). However, on the one hand, emotional disorders are the cause of SCI, and on the other hand, their presence in patients with SCI may be a reflection of cognitive decline and a consequence of an incipient degenerative process in the brain. Issues related to the management of patients with SCI based on non-pharmacological methods are discussed. In our country, nootropic agents are widely used to treat patients with CI. Data on the use of Prospekta in vascular CI are analyzed, highlighting its efficiency and safety based on the results multicenter placebo-controlled trials.

Keywords: cognitive impairment; subjective cognitive impairment; Alzheimer's disease; Prospekta.

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For citation: Grishina DA, Lokshina AB, Metelkina EA. Subjective cognitive impairment as a manifestation of Alzheimer's disease or emotional disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):99–105 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-99-105>

Когнитивные нарушения (КН) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, а также частой причиной инвалидности [1–14]. С увеличением продолжительности жизни прогнозируется, что число людей с выраженными КН, достигающими степени деменции, к 2050 г. достигнет 153 млн человек [1]. Деменция в подавляющем большинстве случаев носит необратимый характер, поэтому в последнее время большое внимание врачей и исследователей уделяется недементным КН – субъективным КН (СКН) и умеренным КН (УКН), поскольку их выявление и оптимальная коррекция повышают возможности профилактики деменции [3–8, 11–14].

Число людей, предъявляющих когнитивные жалобы, увеличивается с возрастом и достигает 50–80% у лиц старше 75 лет, они являются частой причиной обращения к врачу [15]. Однако у 20–30% пациентов, обращающихся с жалобами на снижение когнитивных функций (КФ) в специализированные центры (клиники памяти), не обнаруживают отклонений от нормы по данным нейропсихологического обследования [16]. Это состояние обозначается как СКН [15]. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни. В 2014 г. Международной группой исследователей предложены следующие диагностические критерии СКН [15]:

- жалобы пациента на стойкое по сравнению с прошлым ухудшение умственных способностей, возникшее без видимой причины;
- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера (БА) и других дементирующих заболеваний;
- когнитивные жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией.

Этим СКН отличаются от УКН и деменции, при которых наличие КН подтверждается результатами объективного нейропсихологического обследования, а выраженные КН приводят к снижению профессиональной, бытовой, социальной активности [3, 4, 11, 15]. СКН в пожилом возрасте могут быть предиктором развития в будущем клинически значимых КН вплоть до деменции [15, 17–22]. При наблюдении за пациентами с СКН в течение 7 лет риск ухудшения КФ был в 4,5 раза выше, чем у лиц без таковых, а когнитивное снижение происходило на 60% быстрее, чем у пациентов без жалоб на нарушения памяти [18]. Значение выделения этой стадии КН заключается в том, что СКН предшествуют развитию деменции при БА [15, 17, 19–21]. Применение современных методов нейровизуализации (патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии) и лабораторных исследований (снижение содержания бета-амилоида и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости –

ЦСЖ) позволяет выявить характерные для БА изменения у части больных с СКН [19–21, 23, 24]. Именно поэтому выделение СКН предложено в первую очередь для максимального раннего выявления патологического процесса, лежащего в основе БА [20, 21].

Международная группа исследователей предложила выделить форму СКН+ для диагностики доклинического этапа БА, которая включает [15]: субъективное снижение памяти при сохранности других КФ; наличие жалоб в течение последних 5 лет; возраст 60 лет и старше; субъективную обеспокоенность наличием нарушений; субъективное ощущение снижения производительности собственной деятельности по сравнению с людьми того же возраста; подтверждение забывчивости близкими или знакомыми, которые наблюдают пациента в течение длительного времени; наличие генотипа аполипопротеина Е (АПОЕ) ε4; положительные результаты исследования биомаркеров БА (что определяет доклинический этап БА).

У пациентов с СКН в 2 раза выше риск развития УКН или деменции, чем у пациентов без субъективных когнитивных жалоб [25, 26]. По данным метаанализа 28 исследований, прогрессирование СКН в УКН в течение 1 года составляет 6,6%, а в деменцию – 2,2%. В длительных наблюдениях в течение более 4 лет УКН развиваются у 26,6% пациентов с СКН, а деменция – у 14,1% [26]. Это подчеркивает важность раннего выявления лиц с высоким риском развития БА среди пациентов с СКН, поскольку профилактические меры могут в определенной степени замедлить дальнейшее снижение КФ. Повышает риск прогрессирования КН у пациентов с СКН до УКН и деменции наличие биологических маркеров БА [19, 23, 24]. Сообщается, что у половины пациентов с СКН в течение 3 лет наблюдения развиваются УКН или деменция [24]. По данным метаанализа, предикторами прогрессирования СКН до объективных КН были: пожилой возраст; наличие генотипа АПОЕ ε4; подтверждение когнитивного снижения, полученное от родственников; атрофия гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; наличие эмоциональных расстройств (тревоги, депрессии); низкий результат теста соединания цифр и букв; снижение содержания бета-амилоида в ЦСЖ [23].

Для выяснения причины СКН большое значение имеет оценка биологических маркеров БА в ЦСЖ, что отражают следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 54 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета в сентябре 2023 г. с жалобами на снижение памяти, концентрации внимания в течение последних 2 лет. Пациентка рассказывает, что не помнит, куда и что положила, о нарушении памяти на имена и фамилии. Семейный анамнез отягощен по когнитивным на-

рушениям — у матери и дяди пациентки диагностирована БА. Пациентка имеет высшее образование, по специальности педагог, продолжает работать. Хронические заболевания отрицает.

Рост — 164 см, масса тела — 68 кг. Артериальное давление (АД) — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 60 ударов в минуту, пульс ритмичный. Функция черепных нервов сохранена, парезов, чувствительных нарушений нет, тазовые функции не нарушены. При нейропсихологическом обследовании не выявлено клинически значимых отклонений от нормы. По Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациентка набрала 30 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции (ШОЛД) — 18 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов. Тест на запоминание 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 11 слов и одно с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 11 слов и одно слово с подсказкой (всего 12 слов). В тесте литеральных ассоциаций назвала 19 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 19. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена (одна фонематическая подсказка). Тест соединения цифр, часть А — 32 с, тест соединения цифр и букв — 61 с. Обнаружены умеренная личностная тревога (43 балла) и ситуационная тревога (42 балла по шкале Спилбергера), депрессия не обнаружена (6 баллов по шкале депрессии Бека).

Общий и биохимический анализ крови — без клинически значимых изменений. Уровни витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (I стадия по шкале Фазекас), легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, гиппокамп без изменений.

При генетическом исследовании у пациентки был выявлен вариант ЕЗ/Е4 гена АРОЕ, при котором риск БА повышен в 3,2 раза.

Учитывая наличие жалоб, наследственнуюотяоженность по БА и результаты генетического обследования, пациентке было проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой). Было выявлено снижение уровня бета-амилоида (Аβ₄₂ — 993,2 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего (113,3 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (10,6 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Е., 61 года, в течение 3 лет предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, рассеянность. Пациентка забывает фамилии и имена, отмечает трудности при подборе слов в разговоре. Кроме того, сообщает о нарушениях сна в виде трудностей при засыпании. Семейный анамнез отягощен по БА. Данное заболевание диагностировано у матери (84 лет), отмечалось у тети (родной сестры матери, которая умерла в 66 лет в состоянии деменции) и бабушки пациентки. У пациентки высшее образование, по специальности инженер. В настоящее время на пенсии. В течение 5 лет отмечает стойкое повышение АД до 150/100 мм рт. ст. На фоне приема периндоприла 5 мг/сут АД в пределах 120/80 мм рт. ст. Из других заболеваний у пациентки отмечается дислипидемия. Принимает питавастатин 2 мг/сут. В 2015 г. проведе-

на тиреоидэктомия по поводу многоузлового зоба. Принимает L-тироксин 75 мкг/сут.

При обследовании в КНБ Сеченовского Университета: рост — 166 см, масса тела — 70 кг. АД — 120/80 мм рт. ст., ЧСС — 62 в минуту. Физикальный осмотр по органам и системам не выявил отклонений от нормы.

Пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Черепная иннервация интактна, за исключением оживления рефлексов орального автоматизма (хоботковый рефлекс). Двигательных, чувствительных, координаторных и тазовых расстройств нет.

При нейропсихологическом исследовании не выявлено клинически значимых отклонений от нормы. По КШОПС пациентка набрала 29 из 30 баллов, по ШОЛД — 17 из 18 баллов. Тест на запоминание 12 слов: при непосредственном воспроизведении названо 10 слов, с подсказкой — два слова (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении названо 11 слов, с подсказкой — одно слово (всего 12 слов). Праксис и гнозис не нарушены. Тест рисования часов — 9 из 10 баллов. В тесте литеральных ассоциаций называет 15 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 20. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена. Тест соединения цифр, часть А — 61 с, тест соединения цифр и букв — 104 с. При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (8 баллов), имеются умеренная личностная (38 баллов) и высокая ситуационная тревога (49 баллов по шкале Спилбергера). По результатам нейропсихологического обследования было диагностировано СКН.

Рутинные анализы крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂) и мочи, биохимический анализ крови — без патологии. Электрокардиография: синусовый ритм. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: легкие признаки атеросклероза сонных и позвоночных артерий.

По данным МРТ головного мозга была обнаружена гиперинтенсивность белого вещества (I стадия по шкале Fazekas), гиппокамп — без изменений.

В ЦСЖ (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой) не выявлено изменений в показателях биомаркеров (Аβ₄₂ — 1398,00 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего (140 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (14,3 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Обсуждение

Таким образом, в первом наблюдении у пациентки 54 лет с жалобами на забывчивость и наследственной отягощенностью по БА результаты нейропсихологического обследования не выявили клинически значимых изменений. Кроме того, не обнаружено данных, которые свидетельствовали бы о наличии других заболеваний, приводящих к развитию когнитивного снижения, за исключением наличия умеренной тревоги. Когнитивный дефект не приводил к нарушению бытовой и социальной активности. До результатов исследования ЦСЖ на биомаркеры у пациентки было диагностировано СКН на фоне эмоционально-аффективного расстройства (умеренной тревоги). Учитывая данные исследования ЦСЖ (обнаружены биомаркеры БА), состояние расценено как СКН с альцгеймеровскими патологическими изменениями.

БА не является единственной причиной субъективного снижения КФ, субъективные жалобы на нарушение памяти могут служить проявлениями возрастных факторов, быть вызваны эмоциональными расстройствами (тревогой, депрессией), стрессовыми событиями, неврологическими и соматическими заболеваниями, осложнениями от употребления определенных лекарственных препаратов [12–15]. У значительной части пациентов с СКН наблюдается регресс жалоб с течением времени [15].

Во втором наблюдении у пациентки 61 года с наследственной отягощенностью по БА отмечается отсутствие изменений КФ по данным нейропсихологического обследования, не обнаружены положительные биомаркеры БА. У пациентки диагностированы СКН на фоне эмоциональных нарушений (выраженной тревоги).

По данным ряда исследований, когнитивные жалобы при отсутствии объективного когнитивного снижения часто объясняют наличием тревоги и депрессии [27, 28]. Так, тревога может быть проявлением эмоциональной реакции на воспринимаемую угрозу развития деменции [28, 29]. Однако, с одной стороны, эмоциональные расстройства являются причиной СКН, а с другой — их наличие у пациентов с СКН может служить отражением когнитивного снижения и быть следствием дегенеративного процесса в головном мозге [12, 23, 30]. По данным недавнего метаанализа, наличие тревоги, а не депрессивных симптомов у пациентов с СКН повышало риск прогрессирования КН до объективных КН на 40% [30].

Ведение пациентов с СКН основано на нелекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня АД, снижение массы тела, регулярная физическая и умственная активность, средиземноморская диета), коррекции сосудистых факторов риска (по показаниям антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические препараты), эффективном лечении психических и эмоциональных нарушений при их наличии, поддержании нормального сна [12]. Было показано, что аэробные упражнения умеренной интенсивности оказывают умеренное положительное влияние на управляющие функции у пациентов с СКН [31]. Наибольший эффект в отношении профилактики развития и прогрессирования КН у пациентов с СКН может быть достигнут при комбинации всех нелекарственных методов терапии, что показывают результаты длительного наблюдения людей пожилого возраста [32], пациентов с СКН [33–35]. По данным недавнего метаанализа, регулярные физические упражнения (силовые, аэробные и упражнения на равновесие) в большей степени уменьшают выраженность субъективных жалоб у пациентов с СКН, чем когнитивный тренинг [34].

Для улучшения КФ у пациентов с СКН могут также использоваться ноотропные средства. Только у небольшой части из этих средств эффективность и безопасность изучались на основе многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. В нашей стране в течение последних лет такие исследования проведены с препаратом Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»), в состав которого входят аффинно очищенные, модифицированные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (S100B), полученные с применением специальной градуальной технологии [36–38].

S100B — многофункциональный внеклеточный сигнальный Ca^{2+} -связывающий белок, сверхэкспрессия которого коррелирует с такими заболеваниями, как БА, шизофрения, рассеянный склероз, эпилепсия. Среди механизмов, вовлеченных в регуляцию физиологических функций (рост нейронов, их выживание и регенерация) и патологические процессы, обсуждается роль взаимодействия S100B с рецептором конечных продуктов гликирования белков (Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE). Дисрегуляция экспрессии RAGE-рецепторов отмечается при атеросклерозе, нейродегенерации, воспалительных заболеваниях. Проявление тех или иных функций S100B зависит от его концентрации и активации RAGE-рецепторов. Физиологические концентрации S100B могут способствовать нормализации гомеостаза Ca^{2+} , дифференцировке клеток и нейрональному восстановлению. Высокие уровни S100B коррелируют с деструктивными процессами: нейровоспалением, нейродегенеративными заболеваниями, старением, препятствуя восстановлению тканей. Низкая концентрация S100B стимулирует нейротрофические процессы [36–40].

Одним из перспективных подходов для разработки препаратов с ноотропным эффектом является воздействие на S100B. Препарат Проспекта, модифицируя функциональную активность S100B, улучшает интегративную деятельность мозга на всех уровнях организации нейронных систем. Благодаря этому данный препарат нормализует интегративную активность мозга, что проявляется ноотропным, нейропротективным, нейротрофическим, антиоксидантным, антиастеническим эффектами [36–38]. Таким образом, Проспекта сочетает важнейшие эффекты ноотропных препаратов.

В недавно опубликованный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности препарата Проспекта в терапии КН различной степени выраженности были включены данные из трех РКИ и двух контролируемых исследований (КИ) с участием 12 701 пациента в возрасте от 18 до 85 лет, из них 520 пациентов участвовали в исследовании по оценке эффективности препарата в терапии постинсультных КН умеренной степени выраженности [41, 42], 399 — в терапии деменции [43], 11 782 — в терапии УКН сосудистого генеза. РКИ были двойными слепыми плацебоконтролируемыми в параллельных группах [41–43], КИ — открытого типа [44, 45]. Все исследования были проспективными и многоцентровыми, проведены на территории Российской Федерации.

Пациенты с сосудистыми КН включались в РКИ 1 спустя 3–6 мес после ишемического инсульта, в РКИ 3 — в течение первых 72 ч после дебюта ишемического инсульта. В РКИ 3 пациенты с деменцией имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения [41–43]. В КИ пациенты с УКН страдали хронической недостаточностью мозгового кровообращения [44, 45]. Во всех исследованиях препарат Проспекта применялся на фоне базовой терапии, направленной на профилактику модифицируемых сосудистых факторов риска, в состав которой входили антигипертензивные препараты, статины, антиагреганты, противодиабетические препараты.

¹Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment).

Для анализа показателя «изменение суммарного балла по шкале МоСА¹ от исходного значения до значения на завершающем визите» были взяты данные 12 701 пациента из этих КИ. Дополнительно оценен показатель «Δ между изменениями суммарного балла по шкале МоСА на фоне приема препарата Проспекта и плацебо». В среднем уменьшение выраженности КН на фоне приема препарата Проспекта составило 3,4 балла по шкале МоСА против 2,7 балла на фоне плацебо ($p=0,0039$), что в 1,4 раза эффективнее. По результатам метаанализа, препарат Проспекта

продemonстрировал значимое превосходство в уменьшении тяжести СКН различной степени выраженности над плацебо [36].

Заключение

Таким образом, основу ведения пациентов с СКН составляют нелекарственные методы. Проведенный обзор исследований свидетельствует о высокой эффективности и убедительном профиле безопасности препарата Проспекта в лечении СКН различной степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/s2468-2667(21)00249-8
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).
3. Парфенов ВА, Гришина ДА, Локшина АБ и др. Умеренные когнитивные нарушения вследствие цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):77-83. doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-77-83
4. Гришина ДА, Локшина АБ, Метелкина ЕА. Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-84-91
5. Гришина ДА, Локшина АБ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):118-24. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124
6. Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106-13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113
7. Локшина АБ, Гришина ДА. Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):114-20. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120
8. Парфенов ВА, Силина ЕВ. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):120-6. doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-120-126
9. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
10. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53
11. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41
12. Парфенов ВА, Гришина ДА, Локшина АБ и др. Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(1):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2025-1-4-9
13. Коберская НН, Яхно НН, Гринин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
14. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
15. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
16. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
17. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
18. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
19. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
20. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
21. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
22. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
23. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
24. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
25. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
26. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
27. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
28. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
29. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
30. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
31. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
32. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
33. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
34. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
35. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
36. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

- лом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17
- Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13-7 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17
14. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189
- Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The Influence Of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular And Emotional Factors On Subjective Cognitive Decline. *Neurological Journal*. 2018;23(4):184-9 (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189
15. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
16. Van Der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam dementia cohort: per forming research to optimize care. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):1091-111. doi: 10.3233/JAD-170850
17. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020 Mar;19(3):271-8. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0
18. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6:11-24.
19. Rostamzadeh A, Bohr L, Wägnar M, et al. Progression of Subjective Cognitive Decline to MCI or Dementia in Relation to biomarkers for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Neurology*. 2022 Oct 25;99(17):e1866-e1874. doi: 10.1212/WNL.0000000000201072
20. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
21. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1
22. Parfenov VA, Zakharov VV, Kabaeva AR, Vakhnina NV. Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2020 Jul-Sep;14(3):248-57. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-030007
23. An R, Gao Y, Huang X, et al. Predictors of progression from subjective cognitive decline to objective cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Nurs Stud*. 2024 Jan;149:104629. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104629
24. Wolfgruber S, Polcher A, Koppara A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(3):939-50. doi: 10.3233/JAD-161252
25. Wang X, Wang Z, Hu H, et al. Association of subjective cognitive decline with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective longitudinal studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):277-85. doi: 10.14283/jpad.2021.27
26. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):439-51. doi: 10.1111/acps.12336
27. Yates JA, Clare L, Woods RT. Subjective memory complaints, mood and MCI: A follow-up study. *Aging Ment Health*. 2017 Mar;21(3):313-21. doi: 10.1080/13607863.2015.1081150
28. Hill NL, Mogle J, Wion R, et al. Subjective Cognitive Impairment and Affective Symptoms: A Systematic Review. *Gerontologist*. 2016 Dec;56(6):e109-e127. doi: 10.1093/geront/gnw091
29. Kessler E-M, Bowen C, Baer M, et al. Dementia worry: A psychological examination of an unexplored phenomenon. *Eur J Ageing*. 2012;9:275-84. doi: 10.1007/s10433-012-0242-8
30. Desai R, Whitfield T, Said G, et al. Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021 Nov;71:101419. doi: 10.1016/j.arr.2021.101419
31. Chen R, Zhao B, Huang J, et al. The Effects of Different Exercise Interventions on Patients with Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(3):620-31. doi: 10.14283/jpad.2024.65
32. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
33. Chatterjee P, Kumar DA, Naqushbandi S, et al. Effect of Multimodal Intervention (computer based cognitive training, diet and exercise) in comparison to health awareness among older adults with Subjective Cognitive Impairment (MISCI-Trial) – A Pilot Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2022 Nov 3;17(11):e0276986. doi: 10.1371/journal.pone.0276986
34. Yu XH, Li XR, Du ZR, et al. Effects of non-pharmacological interventions for adults with subjective cognitive decline: a network meta-analysis and component network meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):272. doi: 10.1186/s12916-024-03491-z
35. Yi Q, Wang W, Qi Y, et al. The impact of multidomain interventions on cognitive and physical function in older adults with subjective cognitive decline: a meta-analysis and systematic review. *Peer J*. 2025 Jun 26;13:e19588. doi: 10.7717/peerj.19588. eCollection 2025.
36. Парфенов ВА, Боголепова АН, Мхитарян ЭА. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):62-9. doi: 10.17116/jnevro202412406162
- Parfenov VA, Bogolepova AN, Mkhitarian EA. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of Prospekta in the treatment of vascular cognitive impairment of varying severity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):62-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412406162
37. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (дата обращения 12.03.2024). Instructions for medical use of the drug Prospekta. State register of medicines (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (accessed 12.03.2024).
38. Боголепова АН, Мхитарян ЭА, Левин ОС. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):12-6. doi: 10.17116/jnevro202412404212
- Bogolepova AN, Mkhitarian EA, Levin OS. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):12-6 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412404212
39. Wilder PT, Varney KM, Weber DJ. Targeting S100 Calcium-Binding Proteins with Small Molecule Inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:291-310. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6_19
40. Bongarzono S, Savickas V, Luzi F, et al. Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. *J Med Chem*. 2017;60(17):7213-32. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00058
41. Белова АН, Богданов ЭИ, Вознюк ИА и др. Терапия умеренных когнитивных

расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 27

Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):33-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112105133 27

42. Хасанова ДР, Якупова АА, Камчатнов ПР и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):24-32. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32

Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, et al. Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial.

Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):24-32 (In Russ.).

doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32

43. Ткачева ОН, Мхитарян ЭА, Колыхалов ИВ и др. Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(7):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312307141

Tkacheva ON, Mkhitarian EA, Kolykhalov IV, et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7):41-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312307141

44. Левин ОС, Ковальчук ВВ, Путилина МВ и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболева-

ниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(43):78-83.

Levin OS, Kovalchuk VV, Putilina MV, et al. Therapy of moderate cognitive impairment of various origins in patients with chronic somatic diseases: results of a multicenter open prospective observational program (PARUS). *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18 (43):78-83 (In Russ.).

45. Шварцман ГИ, Скоромец АА, Живолупов СА и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208188

Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(8):88-94 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212208188

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

09.08.2025 / 13.11.2025 / 14.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». 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 Materia Medica Holding. 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 the developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Метелкина Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-9565-7429>

Холина альфосцерат: поддержка когнитивных функций у пожилых пациентов с сосудистыми нарушениями



Литвинова С.В.¹, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.^{1,2}, Остроумова О.Д.^{1,3}

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²кафедра нервных болезней и ³кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4

Когнитивные нарушения (КН) занимают особое место среди медико-социальных проблем современной геронтологии, оказывая непосредственное влияние как на продолжительность, так и на качество жизни пожилых людей.

Одним из важных патогенетических механизмов в развитии когнитивной дисфункции выступает холинергический дефицит, который наблюдается как при сосудистой патологии головного мозга, так и при болезни Альцгеймера. Данный дисбаланс не только усугубляет когнитивное снижение, но и нарушает сложные механизмы регуляции церебральной гемодинамики. В этом контексте особый терапевтический интерес представляет холина альфосцерат — уникальная молекула, служащая предшественником одновременно ацетилхолина и структурных фосфолипидов мембран нейронов и их рецепторного аппарата.

Многочисленные клинические исследования убедительно демонстрируют способность холина альфосцерата обеспечивать статистически значимое улучшение когнитивных функций, снижать риск трансформации умеренных КН в выраженную деменцию и замедлять прогрессирование деменции. Особенно впечатляющие результаты наблюдаются при комбинации препарата с ингибиторами ацетилхолинэстеразы: синергический эффект не только проявляется в улучшении нейропсихологических показателей, но и находит отражение в объективных данных нейровизуализации, свидетельствующих о замедлении темпов церебральной атрофии.

Благодаря оптимальному профилю безопасности и хорошей переносимости холина альфосцерат зарекомендовал себя как перспективное средство для превентивной терапии и длительного лечения КН в клинической практике.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; холина альфосцерат.

Контакты: Алексей Иванович Кочетков; ak_info@list.ru

Для цитирования: Литвинова С.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Холина альфосцерат: поддержка когнитивных функций у пожилых пациентов с сосудистыми нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-106-113>

Choline alfoscerate: support of cognitive function in elderly patients with vascular disorders

Litvinova S.V.¹, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.^{1,2}, Ostroumova O.D.^{1,3}

¹Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Nervous Diseases and ³Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 4, Moscow 119021, Russia

Cognitive impairment (CI) occupies a special place among the medical and social problems of modern gerontology, directly affecting both the duration and quality of life of older people.

One of the important pathogenetic mechanisms in the development of cognitive dysfunction is cholinergic deficiency, which is observed in both cerebrovascular pathology and Alzheimer's disease. This imbalance not only exacerbates cognitive decline, but also disrupts the complex mechanisms of cerebral haemodynamic regulation. In this context, choline alfoscerate is of particular therapeutic interest. It is a unique molecule that serves as a precursor to both acetylcholine and the structural phospholipids of neuronal membranes and their receptor apparatus.

Numerous clinical studies convincingly demonstrate the ability of choline alfoscerate to provide statistically significant improvement in cognitive function, reduce the risk of mild CI transforming into dementia, and slow the progression of dementia. Particularly impressive results are observed when the drug is combined with acetylcholinesterase inhibitors: the synergistic effect is not only manifested in improved neuropsychological parameters, but is also reflected in objective neuroimaging data, indicating a slowdown in the rate of cerebral atrophy.

Thanks to its optimal safety profile and good tolerability, choline alfoscerate has proven itself to be a promising agent for preventive therapy and long-term treatment of CI in clinical practice.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; choline alfoscerate.

Contacts: Alexey Ivanovich Kochetkov; ak_info@list.ru

For citation: Litvinova SV, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Ostroumova OD. Choline alfoscerate: support of cognitive function in elderly patients with vascular disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):106–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-106-113>

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем в геронтологической практике, напрямую влияя на продолжительность и качество жизни населения [1]. Как показывают популяционные исследования Всемирной организации здравоохранения, частота встречаемости деменции прогрессивно увеличивается с возрастом [2]. Если среди населения 60–64 лет этот показатель не достигает и 1,5%, то в возрастной группе 65 лет и старше в странах Европы и Америки он составляет примерно 8% [2]. Наиболее высокая распространенность отмечается в группе лиц старше 90 лет, где она превышает 36% [2]. Данные исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) свидетельствуют, что в 2019 г. в мире было зафиксировано 57,4 млн случаев деменции [3]. По прогнозам экспертов, при сохранении текущих тенденций к 2050 г. этот показатель может достигнуть 152,8 млн человек [4].

Подавляющее большинство случаев деменции (70–80%) связаны с болезнью Альцгеймера (БА), цереброваскулярными заболеваниями или их сочетанием, причем смешанные формы встречаются чаще, чем изолированные патологии [5]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и другие сосудистые факторы риска повышают вероятность развития как сосудистой деменции, так и БА [6, 7]. Патогенетически эти процессы тесно взаимосвязаны: бета-амилоид нарушает мозговой кровоток, а ишемия, ассоциированная с сосудистыми факторами, в свою очередь усиливает образование амилоидных бляшек и снижает их клиренс при участии гематоэнцефалического барьера [8, 9].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является ключевым патологическим процессом в развитии сосудистых КН [8]. Ее основные причины – атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие состояния, приводящие к устойчивому снижению мозгового кровотока [6, 7]. Это провоцирует каскад патологических реакций: энергетический дефицит нейронов, эксайтотоксичность глутамата, кальциевый дисбаланс и оксидативный стресс, что в итоге вызывает диффузное повреждение вещества головного мозга [10].

Особую значимость имеет холинергический дефицит, наблюдаемый при многих типах деменции, который не только усугубляет КН, но и нарушает регуляцию церебрального кровотока [11]. Холинергическая дисфункция является ключевым звеном формирования как развернутой деменции, так и более ранних, додементных стадий когнитивного снижения [11]. Таким образом, современные терапевтические стратегии должны быть направлены не только на коррекцию сосудистых факторов риска,

но и на восстановление нейромедиаторного баланса и защиту нейронов от ишемического повреждения. В связи с этим особый интерес представляет холина альфосцерат – предшественник ацетилхолина и фосфатидилхолина, эффективность и хороший профиль безопасности которого обосновывают его применение у данной категории пациентов.

Роль холинергической системы в когнитивном функционировании

Холинергическая система является одной из ключевых нейромедиаторных систем, обеспечивающих регуляцию высших мозговых функций [12, 13]. Основным медиатором выступает ацетилхолин, синтезируемый в холинергических нейронах из холина и ацетил-КоА при участии фермента холинацетилтрансферазы [13]. Анатомическим ядром системы является базальное ядро Мейнерта, которое обеспечивает холинергическую иннервацию коры больших полушарий и гиппокампа, а медиальный септальный комплекс формирует проекции в гиппокамп, критически важные для процессов консолидации памяти [13].

Физиологическое влияние ацетилхолина на когнитивные процессы реализуется через несколько механизмов [14]. Через модуляцию NMDA-рецепторов (от англ. N-methyl-D-aspartate) ацетилхолин усиливает синаптическую пластичность, в частности долговременную потенциацию в гиппокампе, что составляет нейрофизиологическую основу обучения и памяти [14]. Посредством активации никотиновых рецепторов (подтипов $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$) он оптимизирует соотношение сигнал/шум в коре больших полушарий, улучшая селективное внимание и обработку информации [14]. Кроме того, через мускариновые рецепторы (подтипы M1 и M3) ацетилхолин регулирует церебральную гемодинамику, обеспечивая адекватное кровоснабжение активно работающих нейрональных ансамблей [14].

С возрастом в мозге естественным образом развивается холинергическая дисфункция: снижается синтез ацетилхолина, уменьшается плотность холинергических рецепторов и ослабевают соответствующие нейронные связи [15]. Патологические состояния, такие как БА и ХИГМ, не просто наслаиваются на этот фон, а являются его катастрофическим усугублением, приводя к срыву функции и без того уязвимой системы. При этих заболеваниях наблюдаются дегенерация холинергических нейронов базального ядра Мейнерта, снижение активности холинацетилтрансферазы на 40–90% и нарушение корково-подкорковых связей [16]. Это приводит к дисрегуляции церебрального кровотока и нарушению структурно-функционального статуса нейроваскулярной единицы [17].

Восстановление холинергической передачи с помощью препаратов холиномиметического действия способствует улучшению синаптической пластичности, нормализации нейроваскулярных взаимодействий, снижению эксайто-токсичности глутамата и стимуляции нейрогенеза в гиппокампе [17].

Таким образом, холинергическая система выступает интегративным звеном между сосудистыми и нейродегенеративными процессами, что объясняет клиническую эффективность коррекции холинергического дефицита при смешанных формах КН [12, 17].

Холина альфосцерат: фармакологические свойства и механизм действия

Холина альфосцерат — это современное ноотропное, нейропротективное и нейрометаболическое средство, которое является источником холина (витаминоподобного вещества) в биодоступной форме [18]. Холина альфосцерат обладает уникальными фармакологическими свойствами, обусловленными его молекулярной структурой, которая обеспечивает высокую биодоступность и эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер [18]. В отличие от свободного холина, который плохо усваивается мозгом, это соединение представляет собой сложную молекулу, в которой холин связан с глицерофосфатом [18]. Такая структура придает ей высокую липофильность, позволяя беспрепятственно диффундировать через липидные мембраны клеток, формирующих стенки капилляров мозга [18]. Таким образом, холина альфосцерат действует по принципу целевого транспорта, доставляя действующее вещество непосредственно в центральную нервную систему, где оно гидролизруется с высвобождением биологически активных компонентов [18].

Фармакологическое действие препарата реализуется через двойной механизм, объясняющий его комплексный эффект [18]. С одной стороны, он является прямым предшественником ацетилхолина, восполняя дефицит этого критически важного нейромедиатора, что напрямую ведет к улучшению синаптической передачи и ослаблению таких симптомов когнитивной дисфункции, как ухудшение памяти и внимания [18]. С другой стороны, его опосредованное действие связано со стимуляцией синтеза фосфатидилхолина — фундаментального структурного элемента клеточных мембран нейронов. Повышение уровня последнего способствует репарации поврежденных мембран, увеличивает их текучесть и стабильность. Это в свою очередь создает оптимальные условия для функционирования и восстановления холинергических рецепторов, опосредованно влияя на ключевое звено патогенеза. В итоге данный механизм повышает нейропластичность и обеспечивает долгосрочный нейропротективный эффект, направленный на сохранение и восстановление функций нервных клеток [18].

Холина альфосцерат применяется для терапии КН разной степени тяжести на фоне хронической цереброваскулярной патологии и БА, в том числе сочетающихся с психоэмоциональными реакциями [19]. В соответствии с положениями клинических рекомендаций «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» 2024 г. [20] схему терапии пациентов с БА на стадиях легкой

и умеренной деменции целесообразно дополнять холина альфосцератом. В частности, рекомендуется назначение холина альфосцерата с целью уменьшения выраженности симптомов когнитивной дисфункции в дополнение к базисной противодементной терапии, включающей ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Кроме того, использование данного препарата может представлять определенную перспективу в лечении КН смешанного генеза [20]. Также в клинических рекомендациях по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке 2024 г. [19] холина альфосцерат рекомендован к назначению взрослым пациентам в остром периоде ишемического инсульта с целью улучшения функционального исхода и восстановления неврологических функций.

Таким образом, холина альфосцерат подтверждает свой универсальный нейропротективный и нейровосстановительный потенциал, занимая значимое место как в стандартах лечения хронической нейродегенеративной патологии, так и в современной практике ведения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

На российском фармацевтическом рынке холина альфосцерат представлен препаратом Церепро® [21] в двух лекарственных формах: раствор для внутривенного и внутримышечного введения (250 мг/мл) и капсулы (400 мг). Наличие двух форм обеспечивает гибкость терапевтического подхода, позволяя врачу выбирать оптимальную схему в зависимости от остроты состояния пациента и этапа лечения.

При выборе врачом парентеральной формы препарата (при нахождении пациента в стационаре, предпочтении пациентом данного способа введения препарата или сложности перорального приема) стандартная схема терапии препаратом Церепро® предполагает начальный курс парентерального введения: по 1000 мг/сут внутривенно капельно или внутримышечно (медленно); рекомендуемая продолжительность курса парентерального применения обычно составляет 10 дней [21]. Для обеспечения непрерывности и удобства длительной терапии в последующем целесообразен переход на пероральную поддерживающую терапию с использованием капсул (400 мг), что особенно важно для пациента в амбулаторных условиях [21]. Таким образом, последовательное или самостоятельное применение каждой из форм позволяет адаптировать лечение к конкретным клиническим задачам, обеспечивая максимальную эффективность и приверженность терапии.

Доказательная база:

Эффективность холина альфосцерата при КН

Прием холина альфосцерата демонстрирует положительное влияние на память, внимание, исполнительные функции и общеклиническую картину у пациентов с сосудистыми КН [22, 23].

Клиническое исследование, проведенное Е.В. Костенко и соавт. [22], включало 90 пациентов с хроническими прогрессирующими цереброваскулярными нарушениями. Все участники были разделены на две группы: 1-я группа — 60 человек, перенесших ишемический инсульт, 2-я группа — 30 пациентов с диагнозом ХИГМ. Всем участникам помимо стандартной терапии был назначен холина альфосцерат (Церепро®) по схеме: начальный 10-дневный курс внутривенных инфузий по 1000 мг/сут с последующим 6-недель-

ным пероральным приемом по 1200 мг/сут. Для оценки результатов терапии использовался комплекс нейропсихологических и клинических шкал: Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE), методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), Шкала депрессии Гамильтона, Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI), балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

После курса лечения Церепро® в обеих группах было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций (КФ) по КШОПС. Так, суммарный балл по данной шкале к моменту завершения исследования статистически значимо увеличился: в 1-й группе – с $23,8 \pm 0,65$ до $25,0 \pm 0,81$ балла ($p < 0,05$), во 2-й группе – с $25,0 \pm 0,66$ до $27,1 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено уменьшение координаторных расстройств ($p = 0,036$ в 1-й группе), а также статистически значимое снижение выраженности астенических, эмоциональных и вегетативных нарушений по шкалам САН и субъективной оценки. Общая терапевтическая эффективность была отмечена у 100% пациентов. Также препарат Церепро® показал хороший профиль безопасности без развития серьезных нежелательных явлений [22].

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата (Церепро®) изучались в исследовании С.А. Румянцевой и соавт. [23] у 30 пациентов с ХИГМ, сопровождающейся КН. Капсулы Церепро® принимались больными в период с 1-го по 60-й день три раза в сутки по 400 мг (одна капсула). На фоне этого на 30-е и 60-е сутки тест запоминания 10 слов, тест на беглость речи и тест «Пятый лишний» пациенты выполняли статистически лучше ($p < 0,01$), чем в начале исследования. При оценке динамики выполнения пробы Мюнстерберга по времени на 30-е и 60-е сутки отмечалась четкая положительная динамика в виде уменьшения времени, необходимого для выполнения данной пробы, что объективно свидетельствует о положительном действии препарата на функциональную активность мозга и интегративные нейродинамические процессы. Побочные эффекты (кратковременная гиперемия лица, чувство жара, головная боль) были зарегистрированы лишь у 3,2% пациентов и не требовали отмены препарата, что указывает на хорошую переносимость терапии. Авторы сделали вывод, что холина альфосцерат является эффективным и безопасным средством для лечения КН у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией [23].

Важное доказательство, подтверждающее не только эффективность, но и пролонгированное действие холина альфосцерата, было получено в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании А. Muratorio и соавт. [24]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности применения холина альфосцерата и цитиколина у 112 пациентов с мультиинфарктной деменцией легкой и средней степени тяжести. Оба препарата назначались в дозе 1 г/сут внутримышечно в течение 90 дней, после чего за пациентами наблюдали еще 90 дней без терапии для оценки сохранения эффекта. Результаты показали, что у пациентов, получавших холина альфосцерат, по окончании лечения отмечалось значительное улучшение когнитивных и поведенческих функций,

а также способности к самообслуживанию. По окончании терапии преимущество было зафиксировано по Шкале оценки деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS; $p < 0,01$), Шкале памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS; $p < 0,01$), Шкале быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2; $p < 0,05$) и по тесту простого копирования рисунков (Simple Drawing Copy, SDC; $p < 0,05$), а по окончании периода наблюдения – по шкалам BDS ($p < 0,01$), WMS ($p < 0,01$), Шкале клинической гериатрической оценки компании «Сандоз» (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale; $p < 0,01$) и жетонному тесту (Token test; $p < 0,01$) [24]. При этом у пациентов в обеих группах не отмечалось никаких побочных реакций или изменений лабораторных показателей.

Это исследование не только подтверждает эффективность холина альфосцерата при сосудистых КН, но и обосновывает клиническую целесообразность 3-месячных курсов терапии, эффект от которых сохраняется на протяжении как минимум последующих 3 мес, что особенно актуально для формирования долгосрочной стратегии ведения пациентов [24].

В 2023 г. были опубликованы результаты метаанализа, включавшего семь рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и одно проспективное когортное исследование [25]. Согласно результатам метаанализа, применение холина альфосцерата в комбинации с донепезилом значимо улучшало КФ [четыре РКИ; разница средних (РС) 1,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–3,25], функциональные показатели (три РКИ; РС 0,79; 95% ДИ 0,34–1,23) и поведенческие проявления (четыре РКИ; РС -7,61; 95% ДИ от -10,31 до -4,91). Также было установлено, что монотерапия холина альфосцератом обеспечивала значительное улучшение КФ по сравнению с плацебо или другими препаратами (РС 3,50; 95% ДИ 0,36–6,63). Таким образом, холина альфосцерат как в монотерапии, так и в комбинации с донепезилом продемонстрировал эффективность в улучшении когнитивных, функциональных и поведенческих показателей у пациентов с неврологическими нарушениями, связанными с цереброваскулярной патологией [25].

В современной неврологии акцент смещается с лечения уже развившейся деменции на максимально раннее вмешательство на стадии додементных КН. Крупные исследования последних лет подтверждают обоснованность назначения препаратов с нейропротективным и нейрометаболическим действием, таких как холина альфосцерат (Церепро®), в качестве ранней терапевтической интервенции и стратегии профилактики прогрессирования когнитивного дефицита [25, 26].

Так, в 2025 г. опубликовано исследование, посвященное анализу влияния холина альфосцерата (в исследовании холина альфосцерат именовался L-α-глицерилфосфорилом) на риск развития деменции. Это масштабное общенациональное исследование включало 508 107 пациентов, у которых в период с 2013 по 2016 г. впервые диагностированы додементные КН [26]. Исследователи разделили этих пациентов на две группы: тех, кому назначали холина альфосцерат, и тех, кто его не получал, – основываясь на официальных записях о назначениях. Было установлено, что у пациентов, принимавших холина альфосцерат,

риск перехода от додементных КН к деменции, связанной с БА, был статистически значимо ниже на 10,1% [отношение рисков (ОР) 0,899; 95% ДИ 0,882–0,918]. Еще более выраженный защитный эффект был зафиксирован в отношении сосудистой деменции. В этой группе риск ее развития снизился на 16,8% (ОР 0,832; 95% ДИ 0,801–0,865). Особенно важно отметить, что в подгруппе пациентов моложе 65 лет холина альфосцерат продемонстрировал значимое снижение риска развития обоих типов деменции, подтверждая этим потенциальную пользу раннего начала терапии. Что касается вторичного исхода — риска инсульта, была выявлена интересная закономерность: статистически значимое снижение этого риска на фоне приема препарата наблюдалось только в той группе пациентов, у которых легкие КН не прогрессировали до стадии деменции [26].

На основании этих данных авторы исследования пришли к выводу, что холина альфосцерат является эффективным средством, снижающим риск конверсии легких КН как в БА, так и в сосудистую деменцию, а также уменьшающим риск инсульта. Это позволяет рассматривать его применение как превентивную лечебную стратегию для раннего терапевтического вмешательства на этапе додементных КН. В то же время ученые подчеркивают необходимость проведения в будущем крупномасштабных РКИ, в которых должно быть изучено влияние препарата на другие подтипы деменции и оценено его долгосрочное влияние на КФ [26].

Еще в одном исследовании показана эффективность применения холина альфосцерата в качестве терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита до стадии деменции у лиц с высоким риском БА — пациентов с синдромом умеренного когнитивного снижения [27]. В проспективном сравнительном исследовании, проведенном Е.В. Пономаревой и соавт. в 2024 г. [27], трехлетнее наблюдение позволило получить статистически значимые данные о долгосрочном влиянии терапии холина альфосцератом на улучшение КФ и снижение скорости прогрессирования умеренных КН в деменцию. В исследовании приняли участие 100 пациентов, рандомизированных на две равные группы: основную (n=50) и группу сравнения (n=50). Участники основной группы ежегодно на протяжении трех лет получали курсовое лечение холина альфосцератом в дозе 1000 мг внутривенно капельно в течение 4 нед, в то время как в группе сравнения осуществлялось только регулярное медицинское наблюдение без активной фармакотерапии. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые различия в динамике КФ между группами. В основной группе прогрессирование когнитивного дефицита было зафиксировано лишь у 12,2% пациентов, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 39,1%. Коэффициент перехода умеренных КН в деменцию также был существенно ниже в группе активной терапии (8,2% против 26,1% в группе сравнения). Статистический анализ динамики когнитивных показателей по стандартизированным шкалам подтвердил статистически значимо более благоприятные результаты в терапевтической группе на всех этапах наблюдения (через 1, 2 и 3 года) с уровнем значимости $p < 0,05$. Авторы сделали вывод, что длительная терапия холина альфосцератом может рассматриваться как эффективная стратегия превентивного лечения для сни-

жения темпов прогрессирования или предотвращения развития деменции у пациентов из группы риска [27].

Таким образом, накопленная доказательная база позволяет рассматривать холина альфосцерат (Церепро®) не только как средство терапии уже сформировавшейся деменции, но и как перспективный препарат для раннего вмешательства и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов. Его назначение на стадии додементных нарушений может стать эффективной стратегией для сохранения когнитивного здоровья и торможения процесса формирования деменции.

Также холина альфосцерат продемонстрировал эффективность в отношении улучшения КФ и замедления темпов церебральной атрофии у пациентов с БА [28–32].

Так, например, в 2014 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) [28], целью которого была оценка эффективности комбинированной терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом (10 мг/сут) и холинергическим предшественником холина альфосцератом (1200 мг/сут) в сравнении с монотерапией донепезилом (10 мг/сут) и плацебо у пациентов (n=210; средний возраст — 77 ± 7 лет) с БА и сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [28]. Для оценки когнитивного статуса применялись КШОПС и когнитивная субшкала Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale, ADAS-Cog), для оценки функциональной активности — Тест базовой активности в повседневной жизни (Basic Activities of Daily Living, BADL) и Тест инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL), а для анализа поведенческих нарушений — Опросник нейропсихиатрического обследования (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q). По итогам 24-месячного наблюдения в группе монотерапии донепезилом было зафиксировано умеренное, но закономерное ухудшение по всем оцениваемым параметрам. В то же время в группе комбинированной терапии (донепезил + холина альфосцерат) было продемонстрировано статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что добавление холина альфосцерата к терапии донепезилом потенцирует эффективность холинергической терапии у пациентов с БА на фоне цереброваскулярной патологии [28].

В 2020 г. дальнейший анализ в рамках того же протокола, включавший магнитно-резонансную томографию у части пациентов (n=56), был направлен на оценку влияния терапии на скорость церебральной атрофии [29]. Результаты показали, что в группе «донепезил + плацебо» статистически значимое уменьшение объема серого вещества по сравнению с исходным уровнем наблюдалось уже на 2-й год лечения, тогда как в группе «донепезил + холина альфосцерат» аналогичные изменения были зафиксированы лишь на 3-й год. Межгрупповые различия в динамике атрофии серого вещества были статистически значимыми в течение первых двух лет наблюдения, что свидетельствует о нейропротективном эффекте комбинации препаратов. Наиболее выраженное замедление атрофии было отмечено

в структурах, критически важных для памяти, — гиппокампе и миндалевидном теле, причем его степень коррелировала с улучшением результатов нейропсихологического тестирования [29].

В дополнительном анализе, проведенном в 2022 г., изучалось влияние терапии на выраженность депрессивной симптоматики по опроснику NPI-Q [30]. Пациенты, получавшие комбинацию донепезила и холина альфосцерата, продемонстрировали статистически значимо ($p < 0,05$) менее выраженные симптомы депрессии по сравнению с группой монотерапии. Наибольшая терапевтическая чувствительность к комбинированному лечению была отмечена в подгруппе пациентов с легкой деменцией (20–24 балла по КШОПС) [30].

Таким образом, серия исследований ASCOMALVA свидетельствует о наличии синергического эффекта при комбинации донепезила и холина альфосцерата, который проявляется не только в устойчивом улучшении когнитивных и функциональных показателей, но и в замедлении темпов церебральной атрофии, а также в редукции нейропсихиатрической симптоматики у пациентов с БА и сопутствующей цереброваскулярной патологией.

В исследовании 2019 г. изучалась эффективность трехмесячного курса терапии холина альфосцератом в дозе 1200 мг/сут у 50 пациентов (средний возраст — 68,8 года) с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения и высоким риском развития БА [31]. Оценка состояния проводилась до лечения, на 45-й и 90-й день с использованием комплексного нейропсихологического тестирования [КШОПС; Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB); Шкала оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест рисования часов и др.]. Значительное улучшение КФ было зафиксировано уже к 45-му дню терапии. Наблюдение за 15 пациентами, получившими два курса лечения с интервалом 8,5 мес, показало, что, хотя через 7–9 мес после первого курса положительный эффект снижался, показатели КФ оставались выше исходного уровня. Побочных эффектов зарегистрировано не было. На основании результатов авторы пришли к выводу, что для поддержания эффекта у пациентов с мягким когнитивным снижением на фоне БА целесообразно проведение повторных курсов терапии холина альфосцератом [31].

В другом исследовании изучалась эффективность комбинации ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и ноотро-

пов при лечении КН у пациентов с деменцией [32]. На основе анализа электронных медицинских карт медицинской системы университета были отобраны пациенты с легкой и умеренной деменцией, ранее не принимавшие препараты для терапии КН ($n=583$). Участники были разделены на две группы: группу получающих только ИХЭ и группу комбинированной терапии ИХЭ и ноотропами. Основным критерием эффективности было изменение КФ по КШОПС от исходного уровня через 300–400 дней после назначения ИХЭ. Дополнительные статистические анализы учитывали тип деменции, приверженность лечению и виды ноотропных препаратов. У пациентов с БА комбинированная терапия замедлила ухудшение показателей языковой субшкалы КШОПС по сравнению с монотерапией ИХЭ ($p=0,009$), особенно среди пациентов с высокой приверженностью лечению ($p=0,002$). Подгруппы, получавшие холина альфосцерат и экстракт гинкго билоба, продемонстрировали более значительное улучшение показателей языковой субшкалы КШОПС по сравнению с получавшими другие ноотропы ($p=0,001$). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ИХЭ и ноотропов (холина альфосцерата) [32].

Заключение

Холина альфосцерат представляет собой высокоэффективное средство для поддержания КФ у пожилых пациентов с сосудистыми КН. Препарат демонстрирует двойной механизм действия: восполнение холинергического дефицита и нейропротективный эффект, что обеспечивает не только симптоматическое улучшение, но и замедление прогрессирования когнитивного снижения.

Клинические исследования подтверждают статистически значимое улучшение КФ, снижение риска конверсии умеренных КН в деменцию, а также синергический эффект холина альфосцерата в комбинации с базисными препаратами для терапии деменции. Холина альфосцерат показал способность замедлять темпы церебральной атрофии и улучшать нейропсихиатрическую симптоматику.

Доказанная эффективность, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость делают холина альфосцерат (препарат Церепро®) ценным инструментом в комплексной терапии как на додементной стадии КН, так и на стадии деменции у пациентов пожилого возраста при сосудистых заболеваниях головного мозга и БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чердак МА, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20241240425
2. WHO: Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed 14.01.2024).
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
4. Schwarzing M, Dufouil C. Forecasting the prevalence of dementia. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e94-e95. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00277-2
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).
6. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017;317(14):1443-50. doi: 10.1001/jama.2017.3090

7. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
8. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
9. Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
10. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction — The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(1):158-67. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222
11. Ковальчук ВВ. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):40-52. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52
12. Kovalchuk VV. Cognitive Dysfunction: A Modern View of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):40-52 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52
13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
14. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):555-63. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.058
15. Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, Role LW. Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*. 2016;91(6):1199-218. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.006
16. Hasselmo ME, Sarter M. Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):52-73. doi: 10.1038/npp.2010.104
17. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217(4558):408-14. doi: 10.1126/science.7046051
18. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982;215(4537):1237-9. doi: 10.1126/science.7058341
19. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
20. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerol-phosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(10):1070-9. doi: 10.2174/15672050113106660173
21. Клинические рекомендации. «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака». Год утверждения: 2024. Clinical Guidelines. "Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack". Approved: 2024 (In Russ.).
22. Клинические рекомендации. «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Год утверждения: 2024. Clinical Guidelines. "Cognitive Impairments in the Elderly and Very Old". Approved: 2024 (In Russ.).
23. Регистр лекарственных средств. Церепро®. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/drugs/cerepro-28453> Medicines Register. Cerepro®. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/cerepro-28453> (In Russ.).
24. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Артемова ИЮ и др. Опыт применения препарата «Церепро®» (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):24-30. Kostenko EV, Petrova LV, Artemova IYu, et al. The use of "Cerepro" (choline alfoscerate) in the treatment of outpatients with chronic progressive cerebrovascular disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(3):24-30 (In Russ.).
25. Румянцева СА, Кравчук АА, Рыжова ДД. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга. *РМЖ*. 2007;(5):379. Rumyantseva SA, Kravchuk AA, Ryzhova DD. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2007;(5):379 (In Russ.).
26. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A и др. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;(2):53-60. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-α-glycerolphosphorylcholine. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(2):53-60 (In Russ.).
27. Sagaro GG, Traini E, Amenta F. Activity of Choline Alfoscerate on Adult-Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2023;92(1):59-70. doi: 10.3233/JAD-221189
28. Kim HK, Park S, Kim SW, et al. Association between L-α glycerylphosphorylcholine use and delayed dementia conversion: A nationwide longitudinal study in South Korea. 2. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(4):100059. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100059
29. Пономарева ЕВ, Андросова ЛВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Эффективность и безопасность холина альфосцерата в превентивной терапии деменции у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения: результаты трехлетнего проспективного сравнительного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):92-9. doi: 10.17116/jnevro202412404292
30. Ponomareva EV, Androsova LV, Krinsky SA, Gavrilova SI. Efficacy and safety of choline alfoscerate in the preventive therapy of dementia in elderly patients with Mild Cognitive Impairment: a three-year prospective comparative study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):92-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412404292
31. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
32. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
33. Carotenuto A, Fasanaro AM, Manzo V, et al. Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in the Treatment of Depression in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022;6(1):235-43. doi: 10.3233/ADR-200269
34. Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(1):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22
35. Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment. *Pacific Medical Journal*. 2019;(1):18-22 (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22
36. Kang M, Lee DB, Kwon S, et al. Effectiveness of Nootropics in Combination with Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Function in Mild-to-Moderate Dementia: Study Using Real-World Data. *J Clin Med*. 2022;11(16):4661. doi: 10.3390/jcm11164661

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.08.2025 / 13.10.2025 / 15.10.2025

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 conflict 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.

Литвинова С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
Кочетков А.И. <http://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
Остроумова О.Д. <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Миофасциальный болевого синдром как причина торакалгии: диагностика и лечение



Пачуашвили А.В.¹, Ахмеджанова Л.Т.^{2,3}, Солоха О.А.², Васильев О.С.⁴

¹Университетская клиническая больница №3 и ²кафедра нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; ⁴кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;

³Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 9

Торакалгия, вызванная скелетно-мышечными нарушениями, представляет собой значимую социально-медицинскую проблему, существенно снижающую качество жизни пациентов. Миофасциальный болевой синдром (МФБС) является лидирующей причиной некардиогенной боли в груди. На сегодняшний день диагноз МФБС клинический и основан на характере болевого синдрома и обнаружении триггерных точек. Однако в диагностике МФБС наблюдается значительная вариабельность результатов физикального обследования разными специалистами. Очевидна необходимость стандартизации клинической и инструментальной диагностики МФБС. Обсуждаются патофизиологические механизмы формирования триггерных точек, клинические симптомы, диагностические критерии заболевания. Лечение МФБС должно быть комплексным и включать в себя информирование пациента о доброкачественной природе заболевания, сохранение активного образа жизни, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, а также широкий спектр немедикаментозных методов, среди которых важное значение имеет кинезиотерапия. Кинезиотерапия зарекомендовала себя как эффективный инструмент для купирования и профилактики болевого синдрома, коррекции постуральных нарушений и восстановления функциональной активности при миофасциальной боли. Особое внимание уделено комбинированной терапии, сочетающей кинезиотерапию с другими методами, такими как миофасциальный релиз, дыхательные упражнения или методы сенсорной модуляции.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром; триггерная точка; кинезиотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид.

Контакты: Ануки Владимировна Пачуашвили; anuki0110@yandex.ru

Для цитирования: Пачуашвили А.В., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Васильев О.С. Миофасциальный болевой синдром как причина торакалгии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):114–119. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-114-119>

Myofascial pain syndrome as a cause of thoracic pain: diagnosis and treatment

Pachuashvili A.V.¹, Akhmedzhanova L.T.^{2,3}, Solokha O.A.², Vasilyev O.S.⁴

¹University Clinical Hospital No. 3 and ²Department of Nervous Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow; ⁴Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 4, Moscow 119021, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia;

³1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia; ⁴2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 9, Moscow 119435, Russia

Thoracic pain caused by musculoskeletal disorders is a significant social and medical problem that significantly reduces patients' quality of life. Myofascial pain syndrome (MPS) is the leading cause of non-cardiac chest pain. Currently, the diagnosis of MPS is clinical and based on the nature of the pain syndrome and the detection of trigger points. However, there is considerable variability in the results of physical examinations by different specialists in the diagnosis of MPS. There is a clear need to standardise the clinical and instrumental diagnosis of MPS. The pathophysiological mechanisms of trigger point formation, clinical symptoms, and diagnostic criteria for the disease are discussed. Treatment of MPS should be comprehensive and include informing the patient about the benign nature of the disease, maintaining an active lifestyle, taking non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants, as well as a wide range of non-drug methods, among which kinesiotherapy is of great importance. Kinesiotherapy has proven to be an effective tool for relieving and preventing pain, correcting postural disorders, and restoring functional activity in myofascial pain. Particular attention is paid to combination therapy, which combines kinesiotherapy with other methods such as myofascial release, breathing exercises, or sensory modulation techniques.

Keywords: myofascial pain syndrome; trigger point; kinesiotherapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide.

Contact: Anuki Vladimirovna Pachuasvili; anuki0110@yandex.ru

For citation: Pachuasvili AV, Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Vasilyev OS. Myofascial pain syndrome as a cause of thoracic pain: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):114–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-114-119>

Торакалгия (боль в грудном отделе позвоночника, локализующаяся по задней поверхности спины между позвонками T₁–T₁₁) является частой причиной обращения за медицинской помощью на догоспитальном этапе [1]. Ежегодная распространенность торакалгий составляет 15–35% среди взрослого населения в целом, а распространенность среди его работающей части может достигать 55% [2, 3]. Женщины страдают в 2,5 раза чаще в сравнении с мужчинами [4]. Пациенты с некардиогенной болью в груди имеют хороший прогноз на выздоровление, но у многих из них болевой синдром хронизируется [5]. Это связано в том числе с недостаточным вниманием со стороны врачей к проблеме торакалгий, что приводит к хронизации боли, тревоге, депрессии и значительному снижению качества жизни пациентов.

Ранее нами обсуждался современный подход к ведению пациентов с торакалгией [6]. Для верификации диагноза неспецифической торакалгии важно исключить жизнеугрожающие состояния, в первую очередь кардиогенную патологию. С этой целью применяется система «красных флагов»: 1) возраст старше 65 лет (пожилой и старческий возраст); 2) ангинозная боль высокой интенсивности, резистентная к нитратам; 3) отягощенный сердечно-сосудистый анамнез; 4) одышка, удушье; 5) боль, иррадиирующая в левую руку, нижнюю челюсть, межлопаточную область; 6) гипотензия; 7) загрудинная боль; 8) внезапно возникшая боль при физической нагрузке; 9) тахикардия [6, 7]. К скелетно-мышечным болевым синдромам, которые приводят к развитию некардиогенных торакалгий, относятся: миофасциальный болевой синдром (МФБС) мышц спины и межреберных мышц; остеоартрит фасеточных, реберно-позвоноковых, реберно-грудных, грудно-ключичных суставов, синдром «скользящего ребра», синдром Титце. Корешковая боль встречается редко, а под термином «межреберная невралгия» понимается скелетно-мышечная боль, иррадиирующая на переднюю поверхность грудной клетки и имеющая ноцицептивный, а не невропатический характер. Истинные неврогенные болевые синдромы могут быть вызваны туннельными невропатиями, а именно — сдавлением задней, латеральной или передней ветви грудного спинномозгового нерва [6].

Среди скелетно-мышечных болевых синдромов частой причиной торакалгии является МФБС, который может как быть изолированным, так и сочетаться с суставными синдромами. Диагноз МФБС является исключительно клиническим и основан жалобах пациента, выявлении характерных триггерных точек (ТТ), а также исключении других причин боли. Однако МФБС редко диагностируется из-за неспецифического характера болевого синдрома, отсутствия общепризнанных стандартизированных диагностических критериев и доказанных инструментальных методов диагностики. В результате пациенты длительное время наблюдаются без правильного диагноза и лечения [7].

Основным немедикаментозным методом лечения МФБС является кинезиотерапия, однако пока недостаточно данных о большей эффективности той или иной методики и нет общих программ лечения пациентов. В данной статье обсуждаются патогенез, диагностические критерии, а также различные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, эффективность которых показана в исследованиях.

МФБС — это регионарный болевой синдром, при котором в разных областях тела возникают участки локальной или сегментарной высокой чувствительности, характеризующийся наличием ТТ в мышцах. На сегодняшний день МФБС является основной причиной нетрудоспособности населения в возрасте от 20 до 64 лет [8]. Распространенность МФБС среди пациентов, обращающихся в медицинские клиники из-за боли, колеблется от 30 до 93% [9]. Наиболее частой локализацией ТТ (примерно 62%) является шейно-грудная область [10].

Патогенетические механизмы формирования МФБС

Патофизиология МФБС остается не до конца изученной. ТТ представляют собой зоны локальной гипервозбудимости скелетной мускулатуры, патогенез которой связан с микротравматизацией мышечных волокон вследствие чрезмерных или нефизиологических механических нагрузок [11]. Среди ключевых этиологических факторов формирования ТТ рассматриваются: длительное постуральное напряжение, приводящее к стойкому гипертонусу отдельных мышечных групп; чрезмерное растяжение мышцы при выполнении неподготовленного движения; биомеханические нарушения, включая асимметрию скелета (сколиотическая деформация, диспропорция длины конечностей); острые и хронические травматические воздействия (прямые механические повреждения, повторяющиеся микротравмы, воздействие низкой температуры); дегенеративно-дистрофические процессы в структурах опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, спондилоартрит), провоцирующие компенсаторный мышечный спазм; нарушение питания или обмена веществ, сопутствующие психоэмоциональные расстройства (тревога, депрессия, нарушение сна) [12]. Указанные факторы способствуют развитию локальной ишемии и формированию патологического очага повышенной возбудимости в мышечной ткани. МФБС в грудном отделе позвоночника формируется в большой и малой грудных, трапециевидных, подостных мышцах, мышце, поднимающей лопатку, широчайшей мышце спины, задних зубчатых, большой и малой ромбовидных, межреберных мышцах [6].

Патогенез МФБС может быть связан с возникновением ТТ в результате персистирующего укорочения саркомеров, обусловленного пролонгированным высвобождением кальция из сарколеммы вследствие дисфункции мотор-

ной концевой пластинки [13]. Потребность в аденозинтрифосфате (АТФ) увеличивается при обратном захвате кальция в саркоплазматический ретикулум, вызывающем расслабление мышцы. При хронической мышечной боли уменьшается количество митохондрий, а также их способность к аэробному дыханию и выработке АТФ. Недостаток АТФ препятствует расслаблению мышцы, что приводит к нарушению капиллярного кровообращения и гипоксии. Данные респирометрических исследований на спортсменах, людях с ожирением, пациентах с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и людях, ведущих малоподвижный образ жизни, указывают на то, что гипоксия и ишемия могут существенно влиять на митохондриальную функцию и потенциально нарушать ее [14]. Результаты электронной микроскопии, демонстрирующие снижение количества митохондрий, послужили методологической основой для проведения исследований с применением высокоточной респирометрии для оценки митохондриальной функции в ТТ. Однако данные исследования не выявили качественных различий между образцами из миофасциальных ТТ трапециевидной и средней ягодичной мышц и контрольной тканью (*m. vastus lateralis*). Количественные различия в масс-специфическом дыхании объяснялись вариативностью количества митохондрий в разных мышцах, а не патологическими изменениями. Эти данные опровергают «теорию энергетического кризиса» как первичного механизма формирования ТТ, акцентируя внимание на других патогенетических факторах, таких как нейрогенное воспаление или дисфункция моторной концевой пластинки [15]. Воспаление, несомненно, играет роль в формировании боли, так как в области миофасциальных ТТ с помощью микродиализа обнаруживается *in vivo* повышенная концентрация воспалительных медиаторов, таких как брадикинин, субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины (ИЛ6, ИЛ1 β и ИЛ8) [16].

Современные методы диагностики МФБС

Диагностика МФБС остается сложной клинической задачей в связи с отсутствием общепринятых стандартизированных диагностических протоколов. В современной практике диагноз устанавливается на основании субъективных жалоб пациента, исключения других причин боли и пальпаторного выявления ТТ [17, 18]. Миофасциальные ТТ разделяют на активные и латентные. Активные ТТ представляют собой спонтанные зоны боли и выраженной гиперчувствительности, при пальпации которых пациент распознает характерный для него болевой паттерн. Латентные ТТ не вызывают спонтанных болевых ощущений и провоцируют неспецифическую, «незнакомую» боль при механическом воздействии. Важным патофизиологическим отличием активных ТТ является их насыщенность аллогенными веществами (брадикинин, субстанция Р, серотонин и другие медиаторы воспаления), что объясняет их клиническую активность и способность поддерживать хронический болевой синдром [18].

Наиболее широко используемые диагностические критерии МФБС были предложены Дэвидом Саймонсом в 1999 г., они включают пять обязательных критериев («большие» критерии) и как минимум один дополнительный («малый») критерий [19].

Основные диагностические критерии: 1) наличие локальной/регионарной спонтанной боли; 2) характерные отраженные болевые паттерны; 3) пальпируемая тугая мышечная полоса; 4) выраженная болезненность в области ТТ; 5) ограничение объема движений. Среди **дополнительных критериев** выделяют: 1) воспроизведение боли при пальпации ТТ; 2) возникновение локального судорожного ответа во время пальпации или при прокалывании инъекционной иглой; 3) уменьшение болевого синдрома после растяжения пораженной мышцы или инъекционного введения анестетика в ТТ. Несмотря на широкое применение данных критериев в клинической практике, современные исследования демонстрируют значительную вариативность результатов физикального обследования между разными специалистами, что приводит к недостаточной стандартизации диагностического процесса [20].

В литературе обсуждается значимость различных инструментальных методов диагностики, таких как альгометрия, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная эластография, ультразвуковое исследование, инфракрасная термография и др. [7]. Однако МФБС остается клиническим диагнозом, основанным на жалобах пациента и мануальном исследовании мышц. Инструментальные методы исследования показаны при наличии «красных флагов» для исключения специфических заболеваний, протекающих под маской МФБС.

Современные методы лечения МФБС

Основой лечения любой скелетно-мышечной боли является информирование пациента о природе болевого синдрома, его доброкачественном характере и благоприятном прогнозе, а также о механизмах возникновения боли, современных подходах к лечению и ожидаемых сроках возвращения к прежней жизни [21–23]. Особое внимание необходимо уделять сохранению повседневной активности пациента, так как доказано, что постельный режим свыше 1–2 дней приводит к ухудшению прогноза и повышает риск хронизации боли. Пациенту следует разъяснить, что длительное ограничение физической, социальной и профессиональной деятельности поддерживает болевой синдром [24].

Кинезиотерапия имеет высокий уровень доказательности в лечении скелетно-мышечных болевых синдромов, способствует нормализации эмоционального состояния и повышению общего качества жизни [7, 24]. Важнейшими аспектами кинезиотерапии являются коррекция патологических двигательных стереотипов и преодоление ограничительного поведения, связанного с хронической болью. Современные программы лечебной физкультуры включают в себя комплексы разнообразных методик с доказанной эффективностью: обучение правильному позиционированию тела, специально разработанные комплексы лечебной гимнастики, дозированные аэробные нагрузки, техники постизометрической релаксации, а также упражнения на растяжение и укрепление мышечного корсета. Такое комплексное воздействие позволяет не только купировать болевой синдром, но и восстановить эластичность мышц, улучшить общую гибкость и создать условия для длительной ремиссии.

Важной в лечении торакалгии является коррекция постуральных нарушений, таких как верхний перекрест-

ный синдром, который часто сопровождается гиперкифозом, приведенными плечами и передним положением головы. Комбинированные программы упражнений, включающие укрепление глубоких мышц-сгибателей шеи, трапециевидных и ромбовидных мышц, а также растяжение грудных и лестничных мышц, способствуют восстановлению мышечного баланса и уменьшению боли. При этом подчеркивается необходимость включения в комплексную терапию МФБС постуральной коррекции, особенно у пациентов с хроническими торакалгиями, где дисбаланс мышц может усугублять симптоматику [25]. Так, 10-недельная программа, сочетающая растяжку укороченных мышц (грудные, верхняя трапециевидная) и укрепление ослабленных мышц (ромбовидные, передняя зубчатая), привела к уменьшению углов позы головы и плеч, коррекции грудного кифоза, а также оптимизации лопаточно-плечевого ритма. Эти изменения связаны с восстановлением баланса между мышцами-агонистами и -антагонистами, что критически важно для надголовных движений в волейболе. Особое внимание в программе уделялось стабилизации лопатки через такие упражнения, как ретракция с эластичной лентой, что подтверждает роль проксимальной стабильности в предотвращении травм плечевого сустава [26]. Таким образом, кинезиотерапия, направленная на устранение мышечных дисфункций, может служить эффективным методом профилактики хронизации боли и улучшения качества жизни пациентов.

Современные исследования все чаще подчеркивают взаимосвязь между дисфункцией трапециевидной мышцы и развитием скелетно-мышечных торакалгий. Нарушение синергии в работе верхнего, среднего и нижнего отделов мышцы приводит к аномальному положению лопатки (протракция, снижение вращения вверх), увеличивая нагрузку на реберно-позвоночные и грудино-ключичные суставы. Протоколы кинезиотерапии, направленные на селективную активацию нижней части трапециевидной мышцы (например, упражнения в положении лежа с акцентом на ретракцию и депрессию лопатки), демонстрируют эффективность в снижении боли. При этом избыточная нагрузка на верхнюю часть трапеции, напротив, может усугублять симптомы из-за увеличенного переднего наклона лопатки, что требует тщательного подбора упражнений [27].

Дыхательные упражнения представляют собой эффективный инструмент коррекции осанки и профилактики скелетно-мышечных нарушений. Как показано в исследовании Н. Obayashi и соавт. [28], 4-недельная программа дыхательных тренировок у пловцов привела к значительному уменьшению грудного кифоза и поясничного лордоза, а также повышению силы мышц-сгибателей туловища. Эти изменения объясняются активацией глубоких стабилизаторов, таких как поперечная мышца живота, которая увеличивает внутрибрюшное давление, способствуя выпрямлению позвоночника. Кроме того, глубокое дыхание снижает жесткость грудной клетки, что дополнительно уменьшает кифотическую деформацию.

Медикаментозная терапия. При наличии острой и обострении хронической боли необходимо купирование воспаления и снижение выраженности болевого синдрома. Поэтому в таких случаях целесообразно назначение

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП оказывают противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действие. Ключевым принципом применения НПВП является назначение минимально эффективных доз на минимальный срок [29]. Выбор НПВП должен быть основан на доказанной эффективности и оптимальном профиле безопасности препарата. Данным критериям удовлетворяет нимесулид — НПВП из класса сульфонамидов. Основной механизм купирования болевого синдрома нимесулида связан с ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Проникая в очаги воспаления, нимесулид активно накапливается, так что его концентрация в них становится выше, чем в плазме крови. Также нимесулид обладает ЦОГ-независимыми противовоспалительными эффектами, такими как ингибирование провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, ФНО α , субстанции Р, фосфодиэстеразы 4-го типа и металлопротеиназ, а также блокирование выброса гистамина и активных форм кислорода [30]. От других НПВП нимесулид отличается более быстрым началом обезболивающего действия — через 15 мин после приема препарата; пиковая концентрация в плазме достигается через 2–3 ч [31]. Эффективность нимесулида в лечении острой боли в спине показана в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с острой болью в спине. Скорость купирования боли и восстановление функциональной активности сравнивались в двух группах: 1-я группа принимала нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в день; 2-я группа — ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в день в течение 10 дней. В обеих группах отмечено достоверное купирование боли в спине, однако в группе, принимавшей нимесулид, пациенты отметили более значимое улучшение функциональной активности [32].

В 1999 г. нимесулид (Нимесил; Берлин-Хеми/А.Менарини) был зарегистрирован в России и в последующие годы зарекомендовал себя как не только эффективный, но и безопасный НПВП. Безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта при назначении нимесулида связана с тем, что он минимально ингибирует ЦОГ-1. По результатам фармакоэпидемиологических исследований, гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других НПВП [33]. Нимесулид также обладает благоприятным профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы: по результатам сравнительных исследований с другими НПВП, для нимесулида характерен низкий риск развития острого инфаркта миокарда и декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В отличие от коксибов, нимесулид не влияет на системное артериальное давление [29]. Таким образом, нимесулид при правильном назначении является эффективным и безопасным препаратом для лечения болевых синдромов из-за быстрого начала анальгезирующего действия и положительного профиля «польза/риск» [34].

Миорелаксанты также входят в комплексную медикаментозную терапию лечения МФБС, особенно при недостаточной эффективности монотерапии НПВП, их действие направлено на снижение гиперактивности мышц, улучшение кровообращения мышц и снижение интенсивности боли [35].

Мануальная терапия является одним из ключевых методов деактивации ТТ, коррекции дисфункций мягких тка-

ней и восстановления объема движений. Согласно данным метаанализа, включившего 37 рандомизированных контролируемых исследований, комбинированные методы мануальной терапии демонстрируют наибольшую эффективность в снижении боли при МФБС [7].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что значительные результаты в купировании миофасциальной боли достигаются при комбинации инвазивных и неинвазивных методов лечения. Инъекции в ТТ являются пространственным и эффективным методом лечения, предположительно, из-за механического разрушения иглой и прекращения дисфункциональной активности вовлеченных двигательных концевых пластинок. Инъекции в ТТ могут включать сухое иглоукалывание, введение анестетиков и/или стероидов [7].

Применение физиотерапевтических методов зачастую осложняется отсутствием стандартизированных протоколов и дефицитом квалифицированных специалистов.

Заключение

Торакалгия, обусловленная скелетно-мышечными нарушениями, остается значимой медицинской проблемой, существенно снижающей качество жизни пациентов. МФБС занимает ведущее место среди причин некардиогенных болей в груди. Кинезиотерапия зарекомендовала себя как эффективный инструмент для купирования и профилактики болевого синдрома, коррекции постуральных нарушений и восстановления функциональной активности. Однако, несмотря на положительные результаты, многие исследования свидетельствуют о необходимости разработки персонализированных программ для достижения долгосрочной ремиссии. Клинические исследования должны быть направлены на оценку долгосрочной эффективности кинезиотерапии, оптимизацию параметров воздействия (интенсивность, продолжительность, частота) и выявление наиболее релевантных методов для динамического мониторинга прогресса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bjornsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J*. 2019 Feb;53(1):28-34. doi: 10.1080/14017431.2019.1583362
2. Fouquet N, Bodin J, Descatha A, et al. Prevalence of thoracic spine pain in a surveillance network. *Occup Med*. 2015;65:122-5. doi: 10.1093/occmed/kqu151
3. Баринов АН, Яковлева ЕВ, Ахмеджанова ЛТ. Клинические проявления, диагностика и лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в грудной клетке. *Медицинский алфавит*. 2022;(1):8-14. doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-8-14
4. Barinov AN, Iakovleva EV, Akhmedzhanova LT. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndromes in chest. *Meditsinskii alfavit*. 2022;(1):8-14 (In Russ.). doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-8-14
5. Pasquier M, Young JJ, Lardon A, Descarreaux M. Factors Associated With Clinical Responses to Spinal Manipulation in Patients With Non-specific Thoracic Back Pain: A Prospective Cohort Study. *Front. Pain Res*. 2022;2:742119. doi: 10.3389/fpain.2021.742119
6. Nijher G, Weinman J, Bass C, Chambers J. Chest pain in people with normal coronary anatomy. *BMJ*. 2001 Dec 8;323(7325):1319-20. doi: 10.1136/bmj.323.7325.1319
7. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Кукава ВГ. Торакалгия: алгоритмы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):99-105. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-99-105
8. Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Kukava VG. Thoracalgia: diagnostic and treatment algorithms. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):99-105 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-99-105
9. Steen JP, Jaiswal KS, Kumbhare D. Myofascial Pain Syndrome: An Update on Clinical Characteristics, Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Muscle Nerve*. 2025;71(5):889-910. doi: 10.1002/mus.28377
10. Fleckenstein J, Zaps D, Riger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:32. doi: 10.1186/1471-2474-11-32
11. Urits I, Charipova K, Gress K, et al. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Sep;34(3):427-48. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.003
12. Stoop R, Clijsen R, Leoni D, et al. Evolution of the methodological quality of controlled clinical trials for myofascial trigger point treatments for the period 1978–2015: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017;30:1-9. doi: 10.1016/j.msksp.2017.04.009
13. Hall BH. Chronic Myofascial Pain, Fibromyalgia, and Myofascial Trigger Points. In: *Evaluation and Management of Chronic Pain for Primary Care*. Springer, Cham; 2020. P. 245-53.
14. Wong WM, Lam KF, Cheng C, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol*. 2004 Mar 1;10(5):707-12. doi: 10.3748/wjg.v10.i5.707
15. Shah JP, Thaker N, Heimur J, et al. Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective. *PM R*. 2015;7(7):746-61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024
16. Fischer MJ, Horvath G, Krismer M, et al. Evaluation of mitochondrial function in chronic myofascial trigger points – a prospective cohort pilot study using high-resolution respirometry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):388. doi: 10.1186/s12891-018-2307-0
17. Grosman-Rimon L, Parkinson W, Upadhye S, et al. Circulating biomarkers in acute myofascial pain: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(37):e4650. doi: 10.1097/MD.0000000000004650
18. Jin F, Guo Y, Wang Z, et al. The pathophysiological nature of sarcomeres in trigger points in patients with myofascial pain syndrome: A preliminary study. *Eur J Pain*. 2020;24(10):1968-78. doi: 10.1002/ejp.1647
19. Rivers WE, Garrigues D, Graciosa J, Harden RN. Signs and Symptoms of Myofascial Pain: An International Survey of Pain Management Providers and Proposed Preliminary Set of Diagnostic Criteria. *Pain Med*. 2015;16(9):1794-805. doi: 10.1111/pme.12780
20. Dibai-Filho AV, Guirro EC, Ferreira VT, et al. Reliability of different methodologies of infrared image analysis of myofascial trigger points in the upper trapezius muscle. *Brazilian J Physical Ther*. 2015;19(2):122-8. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0076
21. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. In: *The Upper Half of Body*. Vol. 1. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
22. Rathbone AT, Grosman-Rimon L, Kumbhare DA. Interrater Agreement of Manual Palpation for Identification of Myofascial Trigger Points: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2017;33(8):715-29. doi: 10.1097/AJP.0000000000000459
23. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного поведения пациентов в представлении клинической практики. *Неврология, нейропсихи-*

- атрия, 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94
22. 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 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109
23. 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 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-82-86
24. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with sub-acute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67
25. Sepehri S, Sheikhsheini R, Piri H, Sayyadi P. The effect of various therapeutic exercises on forward head posture, rounded shoulder, and hyperkyphosis among people with upper crossed syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Feb 1;25(1):105. doi: 10.1186/s12891-024-07224-4
26. Firouzjah MH, Firouzjah EMAN, Ebrahimi Z. The effect of a course of selected corrective exercises on posture, scapula-humeral rhythm and performance of adolescent volleyball players with upper cross syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Jun 14;24(1):489. doi: 10.1186/s12891-023-06592-7
27. Camargo PR, Neumann DA. Kinesiologic considerations for targeting activation of scapulothoracic muscles – part 2: trapezius. *Braz J Phys Ther*. 2019 Nov-Dec;23(6):467-75. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.011
28. Obayashi H, Urabe Y, Yamanaka Y, Okuma R. Effects of respiratory-muscle exercise on spinal curvature. *J Sport Rehabil*. 2012 Feb;21(1):63-8. doi: 10.1123/jsr.21.1.63
29. Ахмеджанова ЛТ, Исайкин АИ, Вахнина НВ и др. Синдром грушевидной мышцы: мифы и реальность. *Медицинский Совет*. 2024;(12):78-85. doi: 10.21518/ms2024-294
- Akhmedzhanova LT, Isaikin AI, Vakhnina NV, et al. Piriformis muscle pain syndrome: the myths and reality. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(12):78-85 (In Russ.). doi: 10.21518/ms2024-294
30. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007 Aug;61(8):1270-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
31. Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11):1859-76
32. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579-85.
33. Исайкин АИ, Исайкина МА, Ахмеджанова ЛТ. Остеoarthritis фасеточных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(38):30-8. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-38-30-38
- Isaikin AI, Isaykina MA, Akhmedzhanova LT. Osteoarthritis of the facet joints. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(38):30-8 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-38-30-38
34. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161-70. doi: 10.1185/030079906X104849
35. Мухаметзянова АК, Исайкин АИ. Миорелаксанты при острой скелетно-мышечной боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):106-10. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-106-110
- Mukhametzyanova AK, Isaikin AI. Muscle relaxants for acute musculoskeletal back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):106-10 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-106-110

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

13.08.2025 / 17.11.2025 / 18.11.2025

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.

Пачуашвили А.В. <https://orcid.org/0000-0003-2188-0046>.

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Солоха О.А. <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>

Васильев О.С. <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>

Когнитивные нарушения после острых нарушений мозгового кровообращения



Пизова Н.В.¹, Пизов А.В.²

¹Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;
²кафедра методики преподавания естественно-математических дисциплин в начальной школе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Ярославль
¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108/1

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидности во всем мире. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН), которые характеризуются как ухудшение когнитивных функций после инсульта, могут варьировать от легкого дефицита до деменции и представляют собой распространенное и серьезное долгосрочное последствие инсульта. КН могут развиваться как после ишемического, так и после геморрагического инсульта. Риск и время возникновения ПИКН могут зависеть от различных факторов. Наличие ПИКН независимо связано с более низким качеством жизни после инсульта, более высоким уровнем смертности. Понимание патогенеза ПИКН имеет основополагающее значение для снижения глобального бремени инсульта. Лечение ПИКН включает в себя междисциплинарный подход к устранению основных причин и когнитивных симптомов. Стратегии ведения сосредоточены на когнитивной реабилитации, фармакологических вмешательствах, устранении изменяемых факторов риска.

Ключевые слова: ишемический и геморрагический инсульт; когнитивные нарушения; факторы риска; патофизиология; терапевтические подходы.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Когнитивные нарушения после острых нарушений мозгового кровообращения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):120–126. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-120-126>

Cognitive impairment following stroke

Pizova N. V.¹, Pizov A. V.²

¹Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²Department of Methods of teaching Natural Sciences and Mathematics in primary schools, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl
¹5, Revolutzionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ²108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Post-stroke cognitive impairment (PSCI), characterised as a decline in cognitive function following a stroke, can range from mild deficits to dementia and is a common and serious long-term consequence of stroke. CI can develop after both ischemic and hemorrhagic strokes. The risk and timing of PSCI may depend on various factors. The presence of PSCI is independently associated with a lower quality of life after stroke and higher mortality. Understanding the pathogenesis of PSCI is fundamental to reducing the global burden of stroke. Treatment of PSCI involves a multidisciplinary approach to addressing the underlying causes and cognitive symptoms. Management strategies focus on cognitive rehabilitation, pharmacological interventions, and the elimination of modifiable risk factors.

Keywords: ischemic and hemorrhagic stroke; cognitive impairment; risk factors; pathophysiology; therapeutic approaches.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Cognitive impairment following stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):120–126 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-120-126>

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и долгосрочной инвалидности во всем мире [1]. Доля ишемических инсультов (ИИ) составляет от 75 до 90% всех случаев инсульта, в то время как геморрагических инсультов (ГИ) — от 10 до 25% [1]. Последние оценки бремени инсульта, представленные в докладе «Глобальное бремя болезней», показали, что число людей, перенесших инсульт, умерших или живущих с инвалидностью после инсульта, значительно выросло во всем мире в период с 1990 по 2021 г.: инциденты с инсультом — на 70% [95% доверительный интервал (ДИ) 66–75], смертность от инсульта — на 44% (95% ДИ 32–56) и годы жизни, скорректированные

по нетрудоспособности, — на 32% (95% ДИ 22–43%) [1]. От 70 до 80% выживших после инсульта испытывают различную степень функциональных нарушений, при этом когнитивная дисфункция является одним из наиболее значимых и инвалидизирующих последствий [2]. Появляется все больше литературы о важности постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) как фактора, определяющего возвращение к работе для людей, перенесших инсульт. ПИКН затрагивают более трети пациентов и могут привести к неблагоприятным клиническим исходам, снижению качества жизни и более длительному пребыванию в больнице [3].

Эпидемиология ПИКН

ПИКН можно определить как когнитивные расстройства в результате ИИ или ГИ, они могут варьировать от умеренных когнитивных нарушений (КН) до деменции [4]. Время возникновения и течение ПИКН вариабельны. Распространенность умеренных и выраженных КН колеблется от 14 до 29% и от 11 до 42% соответственно через 3 мес после инсульта в зависимости от метода, используемого для определения постинсультного нейрокогнитивного расстройства [5]. В исследовании, оценивающем пациентов через 3–6 мес после инсульта, P.S. Sachdev и соавт. [6] сообщили о распространенности умеренных КН и деменции на уровне 37 и 21% соответственно. Систематический обзор, включающий 23 исследования, опубликованных в период с 1995 по 2017 г., показал, что совокупная распространенность ПИКН без деменции в первый год после инсульта составила 38% (95% ДИ 32–43%). Таким образом, можно сделать вывод, что 4 из 10 выживших после инсульта демонстрируют наличие КН [7]. По данным российского исследования 350 пациентов (из них 49% мужчин, средний возраст — $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт с небольшой степенью неврологического дефицита, при первом обследовании у 73 (21%) обнаружены выраженные КН (легкая или умеренная деменция). Через 1 год наблюдения доля пациентов с выраженными КН увеличилась до 23,2%, через 3 года — до 29,5% и через 5 лет — до 34,5% [8].

Эпидемиологические исследования показывают, что когнитивная дисфункция затрагивает примерно 61% пациентов с инсультом в течение 10 лет после инсульта [9], а у 80% выживших проявляется та или иная форма КН в течение первых нескольких месяцев после индексного события [10]. Ретроспективное исследование, проведенное в Китае, показало, что 23,35% пациентов в остром периоде ИИ имели когнитивную дисфункцию в течение 3 мес [11].

Тем не менее в некоторых случаях легкий когнитивный дефицит может проявляться раньше, в течение нескольких дней или недель после инсульта, что подчеркивает важность раннего скрининга КН. В исследовании, включавшем 329 пациентов (из них 41,3% женщин, средний возраст — $67,2 \pm 14,4$ года) без афазии, большинство из которых перенесли легкий инсульт (медиана по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья — National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, через 24 ч — 1,00 [0,00; 3,00]; у 87,5% пациентов NIHSS ≤ 5), с использованием комплексной нейропсихологической оценки через 10 дней после развития инсульта, у 69,3% из них развилось ПИКН в среднем через $2,7 \pm 2,0$ дня после инсульта. Наиболее часто и выражено страдали такие когнитивные функции (КФ), как вербальное обучение, эпизодическая память, исполнительные функции, внимание и конструктивные способности (у 39,1–51,2% пациентов). Пространственное игнорирование встречалось реже (18,5%) [12]. В другом исследовании проспективно были проанализированы данные 582 участников, не имевших когнитивных проблем до инсульта, в 71,8% случаев регистрировались ПИКН на 90-е сутки от развития инсульта [13].

ПИКН часто встречаются у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) [14]. В проспективном обсервационном когортном исследовании с участием 218 пациентов без ранее существовавшей деменции частота возникновения впервые возникшей деменции через 1 год после

ВМК составила 14,2% (95% ДИ 10,0–19,3%), а через 4 года — 28,3% (95% ДИ 22,4–34,5%) [14]. Частота впервые возникшей деменции была более чем в 2 раза выше у пациентов с лобарным ВМК (частота через 1 год — 23,4%; 95% ДИ 14,6–33,3%), чем у пациентов с нелобарным ВМК (частота через 1 год — 9,2%; 95% ДИ 5,1–14,7%) [14].

При субарахноидальном кровоизлиянии часто наблюдаются нарушения по крайней мере в одном нейропсихологическом тесте. В зависимости от инструмента оценки уровень ухудшения в глобальных когнитивных тестах после субарахноидального кровоизлияния колеблется от 26 до 43% через 3 мес и составляет 21% через 12 мес [15, 16].

Существующая литература по эпидемиологии ПИКН базируется в основном на данных о лицах старше 50 лет. Однако за последнее десятилетие значительно возросла заболеваемость лиц, перенесших первый инсульт в относительно молодом возрасте (<50 лет), составляя примерно 10% всех инсультов [17]. Исследования КФ у пациентов с инсультом в молодом возрасте на сегодняшний день немногочисленны. Результаты метаанализа показали, что среди молодых людей (18–55 лет), перенесших инсульт, совокупная распространенность КН составила 44% (95% ДИ 34–54%), а афазии — 22% (95% ДИ 12–39%) [18].

Временная картина ПИКН, основанная на клиническом наблюдении, варьирует. Они могут: 1) начинаться в начале инсульта и стабилизироваться; 2) начинаться с началом инсульта и прогрессировать; 3) развиваться после повторных инсультов; 4) развиваться в начале инсульта при наличии ранее существовавших КН; 5) развиваться через 3–6 мес и более после инсульта [19].

Факторы риска развития ПИКН

Риск и время возникновения ПИКН могут зависеть от различных факторов. Например, пожилой возраст связан с ускоренным снижением когнитивных способностей после инсульта [20]. Другие факторы, такие как уровень образования, также могут влиять на ПИКН. В исследовании NEDICES [21] было выявлено, что низкий уровень образования в значительной степени связан с более высоким риском развития постинсультной деменции. Эти результаты свидетельствуют о том, что когнитивный резерв (концепция, относящаяся к устойчивости мозга к патологическим повреждениям) может играть решающую роль в определении результатов ПИКН. Вмешательства, направленные на повышение когнитивного резерва за счет обучения на протяжении всей жизни и умственной активности, могут обеспечить лучшие результаты [22].

Показано, что локализация инсульта [23], тяжесть инсульта [24] или генетическое прекондиционирование, такое как носительство аллеля APOE4 [25], могут играть роль в развитии ПИКН. Например, инфаркты, возникающие в левой лобно-височной и правой теменной долях, а также в левом таламусе, были тесно связаны с ПИКН [26]. В рамках исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) с участием 15 379 человек, не имевших инсульта и деменции на исходном этапе, риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, по сравнению с лицами без инсульта за медианный период наблюдения в 25,5 года, скорректированное отношение рисков (ОР) составило 1,76 (95% ДИ 1,49–2,00) при одном легком или умеренном инсульте, 3,47 (95% ДИ 2,23–5,40) при одном тяжелом ин-

сульте, 3,48 (95% ДИ 2,54–4,76) при двух и более легких или умеренных инсультах и 6,68 (95% ДИ 3,77–11,83) при двух и более тяжелых инсультах [27]. В популяционном лонгитюдном исследовании Oxford Vascular Study было установлено, что по сравнению с общими показателями деменции среди населения Великобритании у лиц старше 65 лет частота развития деменции в первый год после инсульта была выше ожидаемой для всех типов цереброваскулярных событий. Относительная частота, скорректированная по возрасту и полу, варьировала от 3,5 (95% ДИ 2,5–4,8) после транзиторной ишемической атаки и 5,8 (95% ДИ 4,4–7,5) после легкого инсульта до 47,3 (95% ДИ 35,9–61,2) после тяжелого инсульта [28].

Независимые факторы риска (ФР) развития ПИКН также включали более низкие баллы по данным Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) при выписке [отношение шансов (ОШ) 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84], более высокий уровень тревожности (HADS-A) на 90-й день (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01–1,21) и больший объем инсульта (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00–1,01) [13].

Кроме того, другие ФР, такие как структура и целостность сосудов, фибрилляция предсердий и ранее существовавшие заболевания, например сахарный диабет (СД), также влияют на риск развития ПИКН [29, 30]. Исследования показали, что СД 2-го типа, существовавший до возникновения ИИ, может привести к примерно двукратному увеличению риска ПИКН по сравнению с выжившими после инсульта, которые не страдают этим заболеванием [31]. Аналогичным образом, артериальная гипертензия (АГ), ведущий модифицируемый ФР, тесно связана как с частотой инсульта, так и с последующим снижением КФ, что еще раз подчеркивает необходимость агрессивного управления сосудистыми ФР у пациентов с инсультом [32].

Более того, новые данные свидетельствуют о том, что ось кишечник–мозг может играть значительную роль в когнитивных исходах после инсульта. Недавние исследования показали, что изменения в составе микробиоты кишечника, в совокупности называемые дисбактериозом, могут влиять на нейровоспаление и КФ [33]. Например, изменения в микробиоте кишечника могут модулировать выработку короткоцепочечных жирных кислот и нейротрансмиттеров, что в свою очередь влияет на функцию мозга и КФ [34]. Учитывая высокую распространенность сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта и частое использование антибиотиков и других лекарственных препаратов у пациентов с инсультом, вполне вероятно, что постинсультный дисбактериоз может усугубить снижение КФ. Включение оценок состава и функции микробиоты кишечника в будущие исследования ПИКН может дать новое представление о биологических основах КН и восстановления после инсульта. Этот целостный подход может также выявить новые терапевтические стратегии, такие как использование пробиотиков или диетические вмешательства, для улучшения КН у выживших после инсульта [35].

Мало что известно о влиянии лечения инсульта, включая внутривенный тромболизис и механическую тромбэктомию, на частоту постинсультной деменции. Совсем недавно J.O. Cerasuolo и соавт. [36] в популяционном исследовании с участием 7072 пациентов продемонстрировали значительно меньшую частоту развития деменции у пациентов,

перенесших тромболизис, по сравнению с контрольной группой через 5 лет (35,9; 95% ДИ 31,5–38,7 против 39,8; 95% ДИ 36,8–43,0 соответственно; $p=0,048$), несмотря на более тяжелый инсульт (NIHSS $11,33 \pm 5,95$ против $5,09 \pm 5,26$ соответственно; $p=0,035$) [37]. Недавно G. Хи и соавт. [38] обнаружили, что пациенты с легким и умеренным ИИ, подвергшиеся механической тромбэктомии в рамках расширенного терапевтического окна, имели более высокие баллы по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и MoCA в течение 90 дней наблюдения, чем те, кто получал стандартное терапевтическое лечение. Результаты систематического обзора также показали, что пациенты, которым была проведена механическая тромбэктомия, как правило, показывали лучшие результаты при последующем наблюдении в целом по когнитивным способностям, несмотря на более высокий балл NIHSS на исходном уровне ($14,70 \pm 4,31$ против $11,17 \pm 4,12$; $p<0,0001$) [39]. В другом исследовании у 88 пациентов (средний возраст – $66,3 \pm 12,9$ года), из которых 38 пациентам был проведен только внутривенный тромболизис и 50 пациентам – внутривенный тромболизис плюс эндоваскулярное лечение, оценивали когнитивные способности через 6 мес после инсульта с помощью батареи нейропсихологических тестов. По сравнению с пациентами, получавшими только внутривенный тромболизис, пациенты, получавшие эндоваскулярное лечение в сочетании с внутривенным тромболизисом, показали значительно лучшие результаты в нейропсихологических тестах, изучающих исполнительные функции, внимание, абстрактное мышление, зрительно-пространственные способности, визуальные и вербальные способности, а также память [40].

Патофизиология ПИКН

Патофизиология ПИКН сложна и включает в себя различные механизмы, способствующие нарушению структуры и функций мозга. Понимание лежащих в их основе патофизиологических процессов имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий управления когнитивными симптомами у выживших после инсульта.

ИИ возникает, когда происходит блокировка кровотока к определенной области мозга, что приводит к повреждению тканей. ИИ приводит к недостаточному поступлению кислорода и глюкозы, запуская каскад патологических событий. Ишемический каскад включает в себя эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление и апоптоз, что приводит к гибели нейрональных клеток и повреждению тканей [24].

Сосудистые ФР, такие как АГ, СД и атеросклероз, способствуют развитию КН при инсульте. Эти ФР приводят к эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов и снижению мозгового кровотока, нарушая доставку питательных веществ и кислорода к областям мозга и способствуя церебральной гипоперфузии. Хроническая гипоперфузия головного мозга способствует поражению белого вещества, микроинфарктам и заболеваниям мелких сосудов, связанным с КН [24].

В ответ на ишемию головного мозга в нем активизируются воспалительные процессы. Активированные микроглия и астроциты высвобождают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), фактор некроза

опухоли α (ФНО α) и ИЛ6. Нейровоспаление усугубляет повреждение нейронов, нарушает синаптические связи и способствует нейродегенерации, что в конечном итоге приводит к КН [24].

ИИ может нарушить целостность белого вещества, что является важным в развитии КН. Повреждение аксонов, демиелинизация и поражение белого вещества нарушают нейронные связи и коммуникацию. Поражения белого вещества, такие как лейкоареоз и лакунарные инфаркты, часто наблюдаются при ПИКН и способствуют нарушению исполнительных функций, дефициту обработки информации и замедлению скорости КФ [24].

Инсульт может спровоцировать нейродегенеративные процессы, включая накопление аномальных белковых агрегатов, таких как бета-амилоидные бляшки и тау-белки, подобные тем, которые наблюдаются при болезни Альцгеймера. Эти патологические признаки у выживших после инсульта могут способствовать КН и увеличивать риск развития смешанной деменции, характеризующейся сосудистой и нейродегенеративной патологией [24].

Инсульт может нарушить работу различных нейротрансмиттерных систем, что приводит к дисбалансу, который способствует развитию КН. Снижение уровня ацетилхолина, ключевого нейромедиатора, участвующего в обучении и памяти, обычно наблюдается после инсульта и способствует когнитивному дефициту. Изменения в других нейротрансмиттерах, включая дофамин, серотонин и норадреналин, также могут влиять на КФ [24].

ПИКН и исходы инсульта

Острые ПИКН ассоциировалось с плохим функциональным исходом (оценка по Модифицированной шкале Рэнкина >2 ; $p < 0,001$) через 3 мес после инсульта [12]. В некоторых предыдущих работах было высказано предположение, что женщины имеют худшие функциональные исходы после ИИ по сравнению с мужчинами [41], в то время как другие авторы предположили, что женщины имеют более высокую вероятность благоприятного функционального исхода и меньшую вероятность смерти [42]. Тем не менее обзор 22 опубликованных исследований не выявил гендерных различий в когнитивных исходах инсульта [43].

Метаанализ 30 исследований показал, что ПИКН были связаны с увеличением частоты рецидивов инсульта на 33% и увеличением частоты плохого функционального исхода на 68% [44]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что КН могут указывать на более высокий риск рецидива и худшую приверженность лечению. Несколько основных патофизиологических механизмов могут объяснить наблюдаемую связь между ПИКН и рецидивом инсульта [44]. КН после инсульта часто возникают в результате повреждения сосудов головного мозга, включая заболевания мелких сосудов, инфаркты коры головного мозга и поражение белого вещества. Эти структурные изменения нарушают работу нейронных сетей, участвующих в исполнительной функции, внимании и памяти, предрасполагая пациентов к нарушению цереброваскулярной ауторегуляции и повышенной восприимчивости к рецидивирующим ишемическим событиям. Ишемический каскад вызывает эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление и апоптоз, что приводит к гибели нейронов и повреждению тканей. После ишемии голов-

ного мозга инициируются воспалительные процессы, при этом микроглия и астроциты высвобождают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ1 β , ФНО α и ИЛ6. Это воспаление усугубляет повреждение нейронов и способствует снижению КФ. Кроме того, было показано, что ПИКН связаны с поражениями белого вещества, такими как лейкоареоз и лакунарные инфаркты, которые могут вызывать нарушение исполнительных функций и замедление когнитивных процессов. Кроме того, КН могут нарушать компенсаторные механизмы, такие как когнитивный резерв и нейропластичность, что делает людей более уязвимыми к инсультам и последующим повторным инсультам [44].

Терапевтические подходы

Лечение ПИКН включает в себя междисциплинарный подход к устранению основных причин и когнитивных симптомов. Стратегии ведения сосредоточены на когнитивной реабилитации, фармакологических вмешательствах, устранении изменяемых ФР и поддержке выживших после инсульта и лиц, осуществляющих уход за ними.

Программы когнитивной реабилитации необходимы для лечения ПИКН. В этих программах используются различные методы и стратегии для улучшения КФ, продвижения компенсаторных стратегий и улучшения функциональных результатов. Когнитивная реабилитация может включать в себя индивидуальные вмешательства, нацеленные на конкретные когнитивные области, такие как внимание, память, речь и исполнительные функции. Программы могут включать в себя компьютерное обучение, поведенческую терапию, изменение окружающей среды и психологическое образование для выживших после инсульта и их семей [45]. Важно отметить, что когнитивная реабилитация не может полностью восстановить все когнитивные способности. Тем не менее она может привести к значительным улучшениям и помочь людям эффективно адаптироваться к своим когнитивным изменениям.

Воздействие на модифицируемые ФР имеет решающее значение для предотвращения дальнейшего снижения когнитивных способностей и укрепления здоровья мозга у выживших после инсульта. Управление сосудистыми ФР, включая АГ, СД, дислипидемию и отказ от курения, имеет важное значение для снижения риска повторных инсультов и замедления прогрессирования КН. Изменения в образе жизни, такие как регулярная физическая активность, здоровое питание, контроль массы тела и снижение стресса, также в значительной степени управляют когнитивными симптомами [24].

В настоящее время не одобрено специфическое фармакологическое лечение ПИКН. Тем не менее некоторые лекарства были исследованы на предмет их потенциальной пользы. Пациентам с деменцией после инсульта иногда назначают ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин и галантамин) и мемантин, антагонист N-метил-D-аспаратных рецепторов, хотя для определения безопасности и эффективности указанных препаратов в этой популяции требуются дополнительные исследования [46, 47].

При лечении ПИКН возможно использование нейропротекторных, ноотропных, метаболических, вазоактивных

средств. Безопасные и эффективные нейропротекторные препараты могут улучшить исход лечения миллионов пациентов с острым инсультом за счет профилактики КН. Цитиколин — это общее название вещества, идентичного цитидин-5'-дифосфохолину (CDP-холин), природному метаболиту, присутствующему в ничтожных количествах внутри каждой живой клетки и играющему решающую роль в синтезе клеточных фосфолипидов. CDP-холин из экзогенного источника, известного как цитиколин, используется в медицине с 1970-х годов в качестве рецептурного препарата, проявляющего нейропротекторное действие, показанное при различных хронических и острых неврологических заболеваниях (например, болезни Паркинсона, инсульте, травме головного и спинного мозга, глаукоме) [48]. Предполагается, что цитиколин обеспечивает нейропротекторные эффекты за счет множественных механизмов действия и участвует в биосинтезе ацетилхолина, а также повышает метаболизм и уровень норадреналина и дофамина в центральной нервной системе [49, 50]. Цитиколин способствует биосинтезу структурных фосфолипидов в мембранах нейрональных клеток (особенно фосфатидилхолина), усиливает метаболизм мозга (за счет увеличения содержания гистондеацетилазы III класса сиртуина-1) и повышает уровень норадреналина и дофамина в центральной нервной системе [50, 51]. Он также повышает уровень серотонина, одновременно снижая уровень глутамата. В совокупности эти эффекты способствуют нейропротекции при гипоксии. Кроме того, цитиколин восстанавливает активность митохондриальной АТФазы и мембраны Na^+/K^+ АТФазы, сдерживает активацию фосфолипазы A2 (и блокирует нейровоспаление, вызванное ишемией и продукцией активных форм кислорода), а также ускоряет реабсорбцию отека мозга [50, 51].

Также было показано, что цитиколин модулирует уровни нейротрансмиттеров, поскольку он действует как дофаминергический агонист, оказывая значительное влияние на уровень дофамина. В нескольких исследованиях сообщалось об увеличении синтеза дофамина после приема цитиколина, что может быть вызвано активацией тирозингидроксилазы. Этот более высокий синтез дофамина приводит к ингибированию обратного захвата дофамина, что может быть связано с действием цитиколина на синтез фосфолипидов. Кроме того, цитиколин действует на другие моноамины, серотонин и норадреналин, мускариновые и никотиновые рецепторы, а также глутамат, опиоиды и ГАМК, оказывая важное модулирующее действие на несколько внутриклеточных сигнальных процессов [50, 51].

Кокрейновский обзор эффективности цитиколина у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией подтвердил улучшение памяти и внимания, уменьшение выраженности поведенческих нарушений и улучшение общего состояния больных на фоне терапии [52]. В открытом многоцентровом итальянском исследовании IDEALE сравнивали эффективность и безопасность перорального приема цитиколина (1 г/сут) у 265 пациентов с сосудистыми КН и 84 пациентов, не получавших лечения (контрольная группа). Показатели КШОПС немного улучшились после лечения цитиколином, в то время как через 3 и 9 мес была обнаружена значительная разница между группой цитиколина и контрольной группой. У пациентов с легкими сосудистыми КН показатели

КШОПС в течение 9 мес оставались стабильными в группе, получавшей цитиколин, в то время как в контрольной группе она снижалась (-1,9 балла между исходным уровнем и последующим наблюдением). Нежелательных явлений не зарегистрировано. В этом исследовании цитиколин был эффективен и хорошо переносился пациентами с сосудистыми КН [53]. В другом исследовании пациентов после инсульта в группе лиц, получавших цитиколин, наблюдалось значительное снижение распространенности КН за все время наблюдения (43,6% через 1 мес, 32,5% через 6 мес, 29% через 1 год, 27,9% через 2 года) и более низкая распространенность КН через 2 года по сравнению с контрольной группой (27,9% против 39% в контрольной группе) [54]. Р.Е. Vermejo и соавт. [55] показали, что цитиколин предотвращает развитие КН и деменции у пациентов, перенесших инсульт, кровоизлияние или черепно-мозговую травму. Российское исследование 33 пациентов (возраст 45 лет и старше), перенесших первичный полусферный ИИ, показало, что на фоне перорального приема цитиколина в течение 3 мес в дозе 1000 мг/сут отмечалось статистически значимое снижение выраженности КН ($p < 0,001$). Динамику положительных изменений в когнитивном статусе пациентов отражало увеличение медианы показателя по КШОПС с 26 [25; 27,5] до 28 [26,5; 29] баллов и по шкале MoCA с 23 [21; 25] до 25 [22; 26] баллов. Отмечено уменьшение числа пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Нежелательных явлений и побочных эффектов у пациентов выявлено не было [56]. Проведенные на сегодняшний день исследования показывают, что применение цитиколина 1 г/сут является безопасным и эффективным при сосудистых и постинсультных КН, требующих длительного приема (от 9 мес до 2 лет) для демонстрации его эффективности [57].

Одним из препятствий к успешной терапии ПИКН являются трудности соблюдения режима приема цитиколина. Курс лечения длится долго (обычно не менее 3 мес), что создает неудобства для пациентов и снижает приверженность терапии.

Решением этих проблем может служить отечественный цитиколин — препарат Нооцил, раствор для приема внутрь 100 мг/мл, выпускаемый в удобной упаковке объемом 240 мл. Такой флакон рассчитан на 24-дневный прием, что облегчает соблюдение рекомендованного врачом режима. На один стандартный курс лечения требуется четыре флакона. Большой объем (240 мл) может помочь в соблюдении приверженности пациента лечению.

Нооцил уже длительное время успешно применяется в клинической практике, продемонстрировав хорошие результаты и заслужив положительные отзывы специалистов. Отмечены эффективность и безопасность препарата Нооцил у пациентов с умеренными КН сосудистого генеза [58], у пациентов молодого возраста с ПИКН [59] в Российской Федерации.

Регулярный мониторинг и последующее наблюдение имеют важное значение для оценки эффективности вмешательств, отслеживания когнитивных изменений и соответствующей корректировки плана лечения. Периодические когнитивные и функциональные оценки могут помочь выявить любые ухудшения или улучшение КФ и направить дальнейшие вмешательства или внести изменения в план ведения пациентов с ПИКН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025;20(2):132-44. doi: 10.1177/17474930241308142
2. Gong L, Yao YY, Wang Y. Investigation on the survival status and traditional Chinese medicine characteristics of ischemic stroke patients of different genders. *J Integr Tradit Chin West Med Cardio-Cerebrovasc Dis*. 2020;18(15):2404-9. doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.15.007
3. Obaid M, Douiri A, Flach C, et al. Can we prevent poststroke cognitive impairment? An umbrella review of risk factors and treatments. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037982. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037982
4. El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2023;54(6):e272-e291. doi: 10.1161/STR.0000000000000430
5. Munthe-Kaas R, Aam S, Ihle-hansen H, et al. Impact of different methods defining post-stroke neurocognitive disorder: The Nor-COAST study. *Alzheimers Dement*. 2020;6(1):e12000. doi: 10.1002/trc2.12000
6. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney stroke study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):275-83. doi: 10.1159/000091434
7. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019;4:160-71. doi: 10.1177/2396987318825484
8. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
9. Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
10. Delavaran H, Jönsson A, Lökvist H, et al. Cognitive function in stroke survivors: a 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(3):187-94. doi: 10.1111/ane.12709
11. Brewer L, Mellon L, Hall P, et al. Secondary prevention after ischaemic stroke: the ASPIRE-S study. *BMC Neurol*. 2015;15:216. doi: 10.1186/s12883-015-0466-2
12. Jia WL, Liu Q, Li SQ. Correlation between hemoglobin level at admission and post-stroke cognitive impairment in acute stroke patients. *China Acad J*. 2021;56(12):1346-9. doi: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.12.020
13. Gallucci L, Sperber C, Guggisberg AG, et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment. *Int J Stroke*. 2024;19(8):888-97. doi: 10.1177/17474930241238637
14. Dec-Cwiek M, Wrona P, Homa T, et al. Incidence and Factors Associated With Cognitive Impairment 90 Days After First Ever Ischemic Stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2025;40(5):e70087. doi: 10.1002/gps.70087
15. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15:820-9. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7
16. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2002;59:1750-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000035748.91128.c2
17. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, et al. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65:1043-50. doi: 10.1227/01.NEU.0000359317.15269.20
18. Пизова НВ, Пизов АВ. Ишемический инсульт у мужчин и женщин в разные возрастные периоды. *Поликлиника*. 2025;(1-3):9-12. Доступно по ссылке: https://poliklin.ru/pdf/2025/Nevro_Kardio_ZhDA_1_2025_obsh_fin+.pdf
19. Pizova NV, Pizov AV. Ischemic stroke in men and women at different age periods. *Poliklinika*. 2025;(1-3):9-12 (In Russ.). Available at: https://poliklin.ru/pdf/2025/Nevro_Kardio_ZhDA_1_2025_obsh_fin+.pdf
20. Weterings RP, Kessels RP, de Leeuw FE, Piai V. Cognitive impairment after a stroke in young adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2017;12(12):1159-67. doi: 10.1177/17474930231159267
21. Rodriguez Garcia PL, Rodriguez Garcia D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurologia*. 2015;30:223-39. doi: 10.1016/j.nrl.2011.12.014
22. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al. Long-term cognitive decline after stroke: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2022;53(4):1318-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035796
23. Contador I, Alzola P, Bermejo-Pareja F, et al. Education and literacy as risk factors of dementia after stroke and transient ischemic attack: nedices study. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(1):291-9. doi: 10.3233/JAD-220109
24. Weaver AN, Jaeggi SM. Activity engagement and cognitive performance amongst older adults. *Front Psychol*. 2021;12:620867. doi: 10.3389/fpsyg.2021.620867
25. Rost NS, Meschia JF, Gottesman R, et al. Cognitive impairment and dementia after stroke: design and rationale for the discovery study. *Stroke*. 2021;52(8):e499-e516. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031611
26. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, et al. Stroke and cognitive impairment: understanding the connection and managing symptoms. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(12):6057-66. doi: 10.1097/MS9.0000000000001441
27. Rajan KB, Aggarwal NT, Schneider JA, et al. Role of apoe E4 allele and incident stroke on cognitive decline and mortality. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(4):318-23. doi: 10.1097/WAD.0000000000000173
28. Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):448-59. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0
29. Koton S, Pike JR, Johansen M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *JAMA Neurol*. 2022;79:271-80. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5080
30. Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol*. 2019;18:248-58. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3
31. Drozdowska BA, Elliott E, Taylor-Rowan M, et al. Cardiovascular risk factors indirectly affect acute post-stroke cognition through stroke severity and prior cognitive impairment: a moderated mediation analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):85. doi: 10.1186/s13195-020-00653-y
32. Levine DA, Chen B, Galecki AT, et al. Associations between vascular risk factor levels and cognitive decline among stroke survivors. *LAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2313879. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13879
33. Shang Y, Fratiglioni L, Marseglia A, et al. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: a population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1003-12. doi: 10.1002/alz.12101
34. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063
35. Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, Marques FZ. Gut microbiota and their metabolites in stroke: a double-edged sword. *Stroke*. 2022;53(5):1788-801. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036800
36. Goralczyk-Binkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245
37. Zhou W, Feng H, Tao H, et al. Factors Influencing Poststroke Cognitive Dysfunction: Cross-Sectional Analysis. *JMIR Form Res*. 2024;8:e59572. doi: 10.2196/59572

36. Cerasuolo JO, Mandzia J, Cipriano LE, et al. Intravenous thrombolysis after first-ever ischemic stroke and reduced incident dementia rate. *Stroke*. 2022;53(4):1170-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034969
37. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288-94. doi: 10.1111/ene.12743
38. Xu G, Dong X, Niu X, et al. Cognitive function and prognosis of multimodal neuroimage-guided thrombectomy on mild to moderate anterior circulation infarction patients with broadened therapeutic window: A prospective study. *Eur Neurol*. 2017;78:257-63. doi: 10.1159/000479735
39. De Rubeis G, Ghozy S, Fabiano S, et al. The Effect of Mechanical Thrombectomy on the Incidence of Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review of Inhomogeneous Literature. *Cerebrovasc Dis*. 2023;52(6):711-9. doi: 10.1159/000529265
40. Lattanzi S, Coccia M, Pulcini A, et al. Endovascular treatment and cognitive outcome after anterior circulation ischemic stroke. *Sci Rep*. 2020;10(1):18524. doi: 10.1038/s41598-020-75609-1
41. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Gender differences in outcomes after ischemic stroke: Role of ischemic lesion volume and intracranial large-artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):470-5. doi: 10.1159/000317088
42. Bonkhoff AK, Karch A, Weber R, et al. Sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(2):406-15. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032850
43. Gall S, Phan H, Madsen TE, et al. Focused update of sex differences in patient reported outcome measures after stroke. *Stroke*. 2018;49(3):531-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018417
44. Yu J, Wang J. Effect of post-stroke cognitive impairment and dementia on stroke recurrence and functional outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(12):e0313633. doi: 10.1371/journal.pone.0313633
45. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100:1515-33. doi: 10.1016/j.apmr.2019.02.011
46. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:782-92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3
47. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013306. doi: 10.1002/14651858.CD013306.pub2
48. Swiatkiewicz M, Grieb P. Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. *Aging Dis*. 2023;14(4):1184-95. doi: 10.14336/AD.2022.0913
49. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886
50. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(5):S1-S89. doi: 10.33588/rn.75s05.2022311
51. Jasielski P, Piedad F, Piwek M, et al. Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113
52. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphospho choline (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269.
53. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420
54. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17:390. doi: 10.3390/ijms17030390
55. Bermejo PE, Dorado R, Ascension Zea-Sevilla M. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023;18:26331055231152496. doi: 10.1177/26331055231152496
56. Боголепова АН, Бурд СГ, Лебедева АВ, Коваленко ЕА. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):43-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-43-48
57. Bogolepova AN, Burd SG, Lebedeva AV, Kovalenko EA. Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):43-8 (In Russ.). doi: 10.14412/20742711-2020-4-43-48
58. Gareri P, Castagna A. Citicoline in vascular cognitive impairment. Some latest evidences. *Ann Alzheimers Dement Care*. 2017;2(1):18-9. doi: 10.17352/aadc.000004
59. Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ и др. Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79
60. Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, et al. Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):74-9 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79
61. Щепанкевич ЛА, Рерих КВ, Пономарева МС и др. Астенция и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76
62. Shchepankevich LA, Rerikh KV, Ponomareva MS, et al. Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):69-76 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

27.08.2025 / 24.11.2025 / 25.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». 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 Ozon. 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.

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Пизов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>



Острое изолированное вестибулярное головокружение, сопровожающееся потерей слуха: инсульт или периферическая вестибулопатия

Косивцова О.В., Лебедева Н.В., Старчина Ю.А.

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

Острое вестибулярное головокружение (ОВГ), сопровождающееся потерей слуха, может быть вызвано ишемическим инсультом в вертебробазилярной системе, инфарктом лабиринта, приступом болезни Меньера (БМ), лабиринтитом и вторичным гидропсом. Из-за клинического сходства с триадой симптомов, характерных для БМ (ОВГ, снижение слуха и шум в ушах), таким пациентам, если исключается БМ, часто устанавливается диагноз «меньероподобный синдром», при этом не проводится полноценная дифференциальная диагностика. У пациентов с меньероподобным синдромом повышается риск хронического течения головокружения и развития коморбидных состояний, таких как тревожно-депрессивный синдром, болевые синдромы в области шеи, головная боль напряжения, неустойчивость с падениями. Повышение знаний врачей в области дифференциальной диагностики ОВГ, сопровождающегося острой потерей слуха, необходимо для оптимизации лечения и профилактики хронического течения заболевания. Обсуждаются проявления и диагностика основных причин развития ОВГ с потерей слуха.

Ключевые слова: головокружение; острая потеря слуха; нейросенсорная тугоухость; лечение; неустойчивость; вестибулосупрессивная терапия; болезнь (синдром) Меньера; вестибулярный нейронит; лабиринтит; инфаркт лабиринта; инсульт в вертебробазилярной системе; дименгидринат; циннаризин; Арлеверт; вестибулярная реабилитация.

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

Для цитирования: Косивцова О.В., Лебедева Н.В., Старчина Ю.А. Острое изолированное вестибулярное головокружение, сопровождающееся потерей слуха: инсульт или периферическая вестибулопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):127–134. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-127-134>

Acute isolated vestibular vertigo accompanied by hearing loss: stroke or peripheral vestibulopathy

Kosivtsova O.V., Lebedeva N.V., Starchina Yu.A.

Department of Nervous Diseases, 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

Acute vestibular vertigo (AVV) accompanied by hearing loss may be caused by ischemic stroke in the vertebrobasilar system, labyrinthine infarction, Meniere's disease (MD) attack, labyrinthitis, and secondary hydrops. Due to the clinical similarity to the triad of symptoms characteristic of MD (AVV, hearing loss, and tinnitus), such patients, if MD is excluded, are often diagnosed with 'Meniere-like syndrome' without a full differential diagnosis. Patients with Meniere-like syndrome have an increased risk of chronic vertigo and the development of comorbid conditions such as anxiety-depressive syndrome, neck pain syndromes, tension headaches, and instability with falls. Improving physicians' knowledge of the differential diagnosis of AVV accompanied by acute hearing loss is necessary to optimise treatment and prevent the chronic course of the disease. The manifestations and diagnosis of the main causes of AVV with hearing loss are discussed.

Keywords: vertigo; acute hearing loss; sensorineural hearing loss; treatment; instability; vestibular suppression therapy; Meniere's disease (syndrome); vestibular neuronitis; labyrinthitis; labyrinth infarction; stroke in the vertebrobasilar system; dimenhydrinate; cinnarizine; Arlevert; vestibular rehabilitation.

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

For citations: Kosivtsova OV, Lebedeva NV, Starchina YuA. Acute isolated vestibular vertigo accompanied by hearing loss: stroke or peripheral vestibulopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):127–134 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-127-134>

Острое вестибулярное головокружение (ОВГ) характеризуется непрерывным головокружением с тошнотой и рвотой, которое обычно усиливается при движениях голо-

вой, сопровождается неустойчивостью и нистагмом и длится от несколько секунд до нескольких суток. При развитии ОВГ пациенты, как правило, госпитализируются с подозре-

нием на инсульт. При отсутствии в клинической картине при поступлении очаговой неврологической симптоматики, изменений на компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) пациенту часто устанавливается диагноз «меньероподобный синдром» или «вертебробазилярная недостаточность» [1].

В клинической картине у таких пациентов помимо ОВГ могут присутствовать слуховые симптомы в виде снижения слуха, ощущения шума или заложенности уха, но данные симптомы не облигатны. ОВГ, особенно сопровождающееся слуховыми симптомами, напоминает рецидивирующее головокружение, характерное для болезни Меньера (БМ), но на момент обследования таких пациентов убедительных анамнестических и клинических данных, свидетельствующих о вероятной или возможной идиопатической БМ, не выявляется и данная симптоматика расценивается многими неврологами как меньероподобный синдром. В таких случаях необходим поиск причин развития ОВГ, и если он не проводится, то возникают ошибки ведения пациентов, выбирается неверная лечебная тактика, что ухудшает прогноз и увеличивает риск хронизации головокружения.

Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне

Около 20 % случаев ОВГ связаны с патологией ствола головного мозга и/или мозжечка и в большинстве случаев сопровождаются сопутствующей очаговой неврологической симптоматикой. Наиболее частыми локализациями инсульта в вертебробазилярной системе являются латеральная часть продолговатого мозга (60%) и нижняя ножка мозжечка (73%). В некоторых случаях наблюдается изолированное острое вестибулярное головокружение, развивающееся при повреждениях в области входа корешка вестибулокохлеарного нерва, в вестибулярных ядрах, узелке или клочке. Изолированное вестибулярное головокружение, вызванное ишемическим инсультом, часто не диагностируется, так как отсутствует очаговая неврологическая симптоматика и в течение 6–48 ч почти у половины пациентов не обнаруживаются изменения на МРТ головного мозга. Специальное

отоневрологическое обследование (батарея тестов HINTS «плюс») позволяет заподозрить центральное позиционное головокружение, характерное для инсульта; оно более информативно, чем МРТ в диффузионно-взвешенном режиме (DWI) в первые 48 ч ОВГ [2]. Ранее изолированное вестибулярное головокружение считалось редким проявлением ишемического инсульта, однако недавно опубликованные исследования демонстрируют что изолированное ОВГ встречается относительно часто и в случаях относительно быстрого исчезновения может быть проявлением транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярной системе [1, 3–5].

В диагностике центрального вестибулярного головокружения помогает клинический набор тестов – HINTS «плюс»: проверка вестибулоокулярного рефлекса при проведении теста импульсного поворота головы (проба Хальмаги), оценка характеристик нистагма, тест на выявление косой девиации взора и оценка слуха. Острое снижение слуха в момент развития ОВГ позволяет заподозрить ишемический инсульт в бассейне передней нижней мозжечковой артерии (ПНМА) [5]. Дифференциальная диагностика центрального и периферического ОВГ с помощью HINTS «плюс» представлена в табл. 1.

Таким образом, всем пациентам старшего возраста, имеющим факторы риска инсульта, при впервые в жизни развившемся ОВГ со снижением слуха или без развития слуховых симптомов необходимо помимо стандартного неврологического осмотра проводить клиническое тестирование по протоколу HINTS «плюс». При выявлении признаков центрального повреждения вестибулярного анализатора следует повторить МРТ головного мозга через 48 ч после развития ОВГ.

Инфаркт лабиринта

Инфаркт лабиринта развивается при нарушении мозгового кровообращения во внутренней слуховой артерии, конечной ветви ПНМА и является редкой причиной внезапной односторонней потери слуха и ОВГ. Диагностика инфаркта лабиринта представляет большие трудности, так как отсутствуют специфические клинические

признаки и МРТ не позволяет идентифицировать ишемическое повреждение лабиринта. В клинической картине преобладает ОВГ, длящееся от нескольких часов до нескольких суток, с выраженными вегетативными расстройствами, а также острая нейросенсорная тугоухость. При проведении протокола HINTS «плюс» выявляются признаки периферической вестибулопатии – положительная проба Хальмаги (как следствие периферического повреждения лабиринта), однопольный нистагм, отрицательный тест на выявление косой девиации. При неврологическом осмотре очаговая неврологическая симптоматика не выявляется. На возможную центральную причину указывают острое снижение или потеря слу-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика центрального и периферического ОВГ с помощью HINTS «плюс»

Table 1. Differential diagnosis of central and peripheral AVG using HINTS 'plus'

Тест	Центральное поражение	Периферическое поражение
Проба Хальмаги	Норма, саккад нет	Во время резкого поворота головы возникают корректирующие саккады
Оценка нистагма	Вертикальный, чисто торсионный, меняющий свое направление при взгляде в разные стороны	Однонаправленный горизонтальный нистагм, усиливающийся при взгляде в сторону быстрого компонента
Тест на выявление косой девиации	Вертикальное смещение одного глаза	Смещения нет
Оценка слуха	Снижение слуха возможно при инсульте в бассейне ПНМА	Возможно снижение слуха

ха, развившиеся одновременно с ОВГ. Проведение дополнительных методов обследования не помогает в точной диагностике инфаркта лабиринта: на аудиограмме выявляется нейросенсорная тугоухость, МРТ головного мозга — без особенностей [6].

В литературе можно встретить единичные описания изолированного инфаркта лабиринта [6–8]. Отечественные авторы при наблюдении за пациенткой с инфарктом лабиринта предлагают в качестве диагностики использовать МРТ с отсроченным 4-часовым контрастированием в остром периоде [7].

В большинстве случаев подтвержденный инфаркт лабиринта сопровождается ишемическими очагами в стволе головного мозга и/или мозжечке, так как внутренняя слуховая артерия берет начало от ПНМА [9].

В работе корейских авторов описаны 10 пациентов с ОВГ и нейросенсорной тугоухостью, без очаговой неврологической симптоматики и повреждения ствола головного мозга и мозжечка [8]. У всех пациентов на МРТ были выявлены эмболические инфаркты головного мозга в разных бассейнах, что позволило авторам предположить, что ОВГ и снижение слуха возникли на фоне эмболии и инфаркта лабиринта. У шести пациентов в клинической картине наблюдалось ОВГ, сопровождающееся острым снижением слуха. У трех пациентов развилось ОВГ без признаков нарушения слуха, у одного пациента наблюдалась потеря слуха без признаков ОВГ [8].

Разнообразие описанной клинической картины инфаркта лабиринта можно объяснить особенностями кровоснабжения лабиринта. Внутренняя улитковая артерия, которая обычно берет начало от ПНМА, разделяется во внутреннем слуховом проходе на две основные ветви: общую улитковую и переднюю вестибулярную. Общая улитковая артерия далее разветвляется на главную улитковую и вестибулокохлеарную артерии, последняя из которых дает начало задней вестибулярной артерии улитковой ветви. Передняя вестибулярная артерия кровоснабжает ампулы переднего и горизонтального полукружных каналов, маточку и верхнюю часть мешочка, в то время как задняя вестибулярная артерия кровоснабжает нижнюю часть мешочка и ампулу заднего полукружного канала [10].

Таким образом, возможно как поражение всего лабиринта, так и избирательное поражение какого-либо одного отдела лабиринта при эмболии определенной ветви внутренней улитковой артерии: при поражении передней вестибулярной артерии может наблюдаться изолированное вестибулярное головокружение, при поражении общей улитковой артерии — только потеря слуха.

Эмболический инфаркт лабиринта можно заподозрить при развитии ОВГ, сочетающегося с острой нейросенсорной тугоухостью, или при остром развитии каждого из симптомов по отдельности у пациентов с возможными источниками эмболии и наличием эмболических инфарктов в других бассейнах.

В литературе описаны несколько возможных источников эмболии при инфаркте лабиринта — кардиальные эмболии, артерио-артериальные эмболии, а также эмболии во время эмболизации менингиомы, двустороннего эндопротезирования коленных суставов, кардиопульмонарного шунтирования, на фоне системных заболеваний (васкулита, злокачественных новообразований) [11–18].

Болезнь Меньера

БМ представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся спонтанными рецидивирующими приступами вестибулярного головокружения, снижением слуха, шумом в ушах, заложенностью уха. БМ может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто симптомы появляются в возрасте от 20 до 50 лет, у 10% пациентов дебют БМ наблюдается в возрасте 65 лет и старше [19].

Принято считать, что в основе патогенеза БМ лежит эндолимфатический гидропс, который присутствует у всех пациентов. Гистологическое исследование височной кости у пациентов с БМ выявляет универсальное расширение эндолимфатических структур нижних отделов внутреннего уха (мешочек и улитка), значительно реже — верхних отделов (маточки и полукружных каналов). Однако не у всех пациентов с эндолимфатическим гидропсом имеются симптомы БМ и выявляется достоверная корреляция между продолжительностью головокружения, шумом в ушах, частотой приступов головокружения и величиной эндолимфатического гидропса в улитке и вестибулярном аппарате [20]. Последние исследования показывают, что эндолимфатический гидропс имеет причинно-следственную связь с БМ, но требуются дополнительные кофакторы (мигрень, аллергия, аутоиммунная дисфункция, генетическая предрасположенность, анатомические вариации височной кости, измененная внутрилабиринтная гидродинамика, клеточные и молекулярные механизмы), чтобы проявились клинические симптомы БМ [21, 22]. Гистологическое исследование улитки показывает увеличение количества эндолимфы и вздутие мембраны Рейснера. Световая микроскопия не выявляет структурных изменений в сенсорных волосковых клетках, электронная микроскопия показывает значительное уменьшение афферентных синапсов в основании волосковых клеток и дегенерацию спиральных ганглиев. Показано, что степень повреждения спиральных ганглиев напрямую связана с возникновением и прогрессированием симптомов [23] и отражается в данных электрокохлеографии (потенциал действия кохлеарного нерва снижается больше, чем суммарный потенциал сенсорных клеток) [20]. В некоторых исследованиях степень потери слуха коррелирует с тяжестью гидропса, но не прослеживается корреляция с головокружением и шумом в ушах [24].

В настоящее время нет однозначного понимания, почему накапливается эндолимфа, что объясняет клиническую гетерогенность БМ [24]. Рассматриваются несколько этиологических механизмов. Одна теория предполагает возникновение гидропса из-за нарушения нормального тока эндолимфы и нарушения резорбции [25]. По другой гипотезе, гидропс возникает в результате отслоения ототониев, которые блокируют нормальный ток эндолимфы [20]. Обсуждается наличие гипоплазии вестибулярного водопровода [25]. Анатомические вариации височной кости заключаются в изменении анатомии и расположения вестибулярного водопровода, сужении перешейка эндолимфатического протока и мешка, а также пневматизации височной кости [21]. Другие авторы рассматривают иммунологический механизм с аутоантителами против некоторых компонентов эндолимфатического мешка [26]. Было высказано предположение, что БМ может развиваться в результате каналопатии, особенно в тех

случаях, когда имеется явное семейное проявление болезни [21]. Аутосомно-доминантный тип наследования наблюдается у 8–15% пациентов, однако конкретный ген не идентифицирован. Среди пациентов с семейным анамнезом отмечаются более ранний возраст начала и более выраженные клинические проявления [26]. Прослежена коморбидность с мигренью, что позволяет предполагать наличие общей сосудистой патофизиологии, а также доказана роль кальцитонин-ген-связанного пептида при вестибулярных расстройствах [27].

Течение БМ вариабельно: у некоторых пациентов (15%) наблюдается прогрессирующая потеря слуха с редкими вестибулярными симптомами, у части пациентов (41%) — выраженные частые головокружения с минимальными слуховыми симптомами, у некоторых пациентов в равной степени выражены слуховые и вестибулярные симптомы. Частота приступов головокружения может со временем снижаться [20].

Снижение слуха в начале заболевания происходит только на низкие частоты [20], потеря слуха прогрессирует и приводит к снижению на все частоты в течение 8–10 лет и коррелирует со степенью выраженности гидропса. В ответ на звуковые раздражители внутри улитки отмечается вибрация базилярной мембраны, наружные волосковые клетки улавливают вибрацию мембраны и передают колебания на чувствительные к звуку внутренние волосковые клетки. Низкочастотные волны вызывают колебания мембраны на вершине улитки, тогда как высокочастотные волны в основном воздействуют на основание улитки. Базилярная мембрана на вершине шире и мягче, чем в основании, и, как следствие, растяжение мембраны при эндолимфатическом гидропсе начинается возле верхушки, как и потеря слуха на низкие частоты [28].

Головокружение при БМ возникает из-за аномально-го раздражения или прекращения сенсорной информации от пораженного уха и длится от 20 мин до нескольких часов. В качестве причины начала приступа головокружения предполагается разрыв мембраны Рейснера или перепончатого лабиринта и вытекание эндолимфы с высоким содержанием калия в перилимфу, что приводит к деполяризации и активизации кохлеарного нерва. МРТ внутреннего уха с контрастированием выявила разрыв мембраны лишь у части пациентов. Предполагается, что у другой части пациентов головокружение обусловлено перемещением эндолимфы из улитки в сторону полукружных каналов, что приводит к уменьшению гидропса в улитке, но увеличению давления в полукружных каналах. В клинической картине у таких пациентов отмечается улучшение слуха во время или после приступа головокружения [29]. Возникающие в результате тошнота и рвота обусловлены раздражением ядра одиночного тракта и фастигиального ядра в мозжечке [30].

У 72% пациентов с БМ на поздних стадиях наблюдаются дроп-атаки, обусловленные нарушением в отолитовых органах маточки и мешочка. Интенсивный шум в ушах чаще отмечается на поздних стадиях заболевания [31].

Ранняя диагностика БМ позволяет назначить патогенетическую терапию (гипосолеую диету, диуретики) и уменьшить частоту приступов вестибулярного головокружения.

Вторичный гидропс

Вторичный эндолимфатический гидропс (ВЭГ) — это патологический процесс, сопровождающийся эпизодическими ОВГ и флуктуирующей потерей слуха. Более глубокое понимание этиологии и гистопатологии ВЭГ, безусловно, необходимо для лечения пациентов с этим заболеванием. ВЭГ возникает при нарушении обратной резорбции эндолимфы в результате различных причин — травматического повреждения, воспалительного процесса, изменения давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), отосклероза, васкулита, шванном. Однако точные причины в настоящее время не установлены и требуются дальнейшие исследования. В литературе описаны случаи развития ВЭГ травматического генеза вследствие послеоперационных травм после кохлеарной имплантации, стапедэктомии при отосклерозе, абляции эндолимфатического мешка, а также акустической и механической травмы [32–35]. Другие авторы рассматривают в качестве основного патофизиологического механизма изменение давления перилимфы вследствие изменения давления ЦСЖ [36]. Результаты МРТ пациентов с отосклерозом выявили различную степень эндолимфатического гидропса, но не установлена корреляция между выраженностью гидропса и ОВГ. У некоторых пациентов с гидропсом наблюдались характерные симптомы — ОВГ и эпизодическая сенсоневральная тугоухость. Однако у ряда пациентов с отосклерозом и выраженным гидропсом не наблюдалось симптомов головокружения и снижения слуха [37]. Сообщается о связи развития ВЭГ с сосудистыми заболеваниями, васкулитами [38, 39]. Другие заболевания, в том числе те, которые приводят к системному васкулиту и/или воспалению, также могут приводить к ВЭГ. Описан клинический случай пациента с болезнью Когана (аутоиммунным воспалительным заболеванием), приведшей к сенсоневральной тугоухости, головокружению и интерстициальному кератиту. В этом клиническом случае гистопатология височной кости, выявила двусторонний эндолимфатический гидропс, а также некротизированные кортиева орган и сосудистую полосу [39]. Обсуждается влияние интракохлеарных шванном, приводящих к ВЭГ и развитию таких симптомов, как односторонний шум в ушах, головокружение, нарушение равновесия и ощущение заложенности в ушах [40, 41]. Ведущими симптомами у таких пациентов являются нарушения равновесия и головокружение, что помогает поставить диагноз шванномы, а также, как следствие, эндолимфатического гидропса. Недавнее исследование, анализирующее посмертные височные кости человека, обнаружило значительное увеличение эндолимфатической водянки вторично по отношению к серозному лабиринтиту и среднему отиту [42].

Таким образом, вторичный гидропс может проявляться ОВГ и острой потерей слуха. Как показывают приведенные исследования, причины многообразны, но для определения правильной тактики ведения пациентов с ВЭГ необходимо выяснить причину и назначить этиотропную и патогенетическую терапию.

Лабиринтит

Лабиринтит представляет собой острое спонтанное воспаление лабиринта, проявляющееся острым началом вестибулярного головокружения с тошнотой, рвотой, не-

устойчивостью походки и снижением слуха. Хотя большинство случаев имеют вирусную природу, причиной могут быть также бактериальные инфекции, аутоиммунные или системные заболевания [43].

Наиболее частой причиной лабиринтита является вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Местные медиаторы воспаления вырабатываются в ответ на вирусную инфекцию и попадают в улитку через круглое или овальное окно, что приводит к воспалению. Реже вирусы могут напрямую проникать в улитку и инфицировать ее, что может привести к ухудшению слуха [44]. Синдром Рамсея Ханта, обусловленный латентной инфекцией вируса ветряной оспы, реактивирующейся часто через годы после первичной вирусной инфекции, вызывает везикулярную сыпь, обычно на слизистой оболочке полости рта или уха, сопровождающуюся периферическим параличом лицевого нерва. В 25% случаев вирус может поражать вестибулярный и кохлеарный нервы [45, 46]. Более того, воспаление, вызванное цитомегаловирусом, может быть причиной внезапной сенсоневральной потери слуха, хотя причина обычно остается неустановленной [47, 48].

Бактериальный лабиринтит возникает на фоне острого бактериального среднего отита или бактериального менингита [49]. Бактерии попадают во внутреннее ухо из среднего уха через круглое окно (чаще всего) или овальное окно. Они также могут проникать в центральную нервную систему через кохлеарный водопровод или слуховой проход. Врожденные или приобретенные дефекты костного лабиринта могут предрасполагать к дальнейшей бактериальной инфекции [50]. Узелковый полиартериит и гранулематоз с полиангиитом являются редкими аутоиммунными заболеваниями, связанными с лабиринтитом [51].

При обследовании пациента с предполагаемым лабиринтитом важно выявить факторы риска — недавние вирусные инфекции верхних дыхательных путей, холестеатому, перенесенные операции на ухе, перелом височной кости, менингит, а также острый или хронический средний отит. В большинстве случаев диагноз устанавливается клинически при проведении отоневрологического обследования. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявляется. Характерен спонтанный нистагм, однонаправленный, горизонтальный или горизонтально-ротаторный, подавляющийся при фиксации взора и не меняющий направление при движениях глаз. Быстрая фаза нистагма направлена в здоровую сторону. Проба Хальмаги положительная на стороне поражения. Положительный тест на импульсное движение головы подтверждает диагноз периферической вестибулопатии, но не исключает окончательно наличие заболевания центральной нервной системы. Отмечается неустойчивость при ходьбе в направлении пораженной стороны. Тест на косую девиацию — отрицательный. Облигатным симптомом является односторонняя потеря слуха, что клинически отличает лабиринтит от вестибулярного нейронита [52].

Аудиометрия проводится для оценки наличия или степени сенсоневральной тугоухости. Специфические исследования вестибулярного аппарата (например, вызванные миогенные потенциалы, электронистагрография и тест с вращающимся креслом) не показаны в острой фазе забо-

левания. Лабораторные исследования подбираются с учетом симптомов пациента и диагностического поиска. При подозрении на бактериальный менингит проводится анализ ЦСЖ. У пациентов с системными или атипичными проявлениями заболевания, даже при отрицательных титрах серологических антител, рассматривается возможность проведения теста на аутоиммунные заболевания [53]. Нейровизуализация показана для исключения других патологий головного мозга и не позволяет идентифицировать лабиринтит.

Лечение вирусного лабиринтита обычно включает гидратацию и постельный режим в амбулаторных условиях. Эффективность противовирусных препаратов и глюкокортикоидов не подтверждена современными данными [54, 55]. Лечение бактериального лабиринтита зависит от источника инфекции. Пероральные антибиотики являются терапией первой линии при остром среднем отите с интактной барабанной перепонкой. При резистентных инфекциях рекомендуется внутривенное введение антибиотиков. Если результаты исследований указывают на бактериальный менингит, внутривенное введение антибиотиков назначают немедленно, одновременно с подтверждающим исследованием ЦСЖ и визуализирующими методами исследования. Аутоиммунный лабиринтит первоначально лечат глюкокортикоидами. Если заболевание рефрактерно к глюкокортикоидной терапии, рассматриваются назначение иммунодепрессантов. По сравнению с глюкокортикоидами, эти препараты предпочтительнее в хронических случаях благодаря благоприятному профилю безопасности и меньшему количеству побочных эффектов. Лечение иммунодепрессантами требует направления к специалисту [56].

Дифференциальная диагностика и оптимизация терапии

Под маской «меньероподобного синдрома» могут скрываться различные заболевания — инсульты в вертебробазилярном бассейне, инфаркт лабиринта, дебют БМ, вторичный гидропс, лабиринтит. Необходимо отоневрологическое обследование для поиска основной причины, которое вызвало ОВГ. В табл. 2 представлена дифференциальная диагностика основных заболеваний, которые сопровождаются ОВГ и потерей слуха.

Тактика ведения пациентов, независимо от этиологии головокружения, включает в себя в первую очередь купирование ОВГ, что значительно улучшит состояние пациентов и позволит провести дальнейшую диагностику. В дальнейшем при сохранении головокружения ведущее значение имеет вестибулярная реабилитация.

В качестве препарата для быстрого купирования ОВГ используется Арлеверт, который представляет собой фиксированную комбинацию дименгидрината и циннаризина, обладает минимальным седативным эффектом по сравнению с другими вестибулолитическими препаратами и помогает быстро избавиться от изнуряющего головокружения с вегетативными симптомами. Арлеверт эффективен при ОВГ как периферического, так и центрального генеза. Дименгидринат используется для купирования приступа головокружения и не замедляет процессы естественного восстановления [57]. Его действие направлено на блокаду гистаминовых H_1 -рецепторов и холинергических мускарино-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика основных заболеваний, сопровождающихся ОВГ и потерей слуха

Table 2. Differential diagnosis of major diseases accompanied by AVV and hearing loss

Показатель	Инсульт в вертебробазилярном бассейне	Инфаркт лабиринта	БМ	Вторичный гидропс	Лабиринтит
Клиническая картина	Внезапное начало, симптомы сохраняются в течение нескольких дней или недель	Единичный эпизод ОВГ, острое начало, продолжительность — несколько дней	Повторяющиеся эпизоды ОВГ, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов	Повторяющиеся эпизоды ОВГ, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов	Единичный эпизод ОВГ, острое начало, продолжительность — несколько дней
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, кардиальная патология	Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, кардиальная патология	Мигрень, аллергия, аутоиммунная дисфункция, генетическая предрасположенность, анатомические вариации височной кости	Травма, воспалительный процесс, изменения давления ЦСЖ, отосклероз, васкулит, шваннома	Вирусные заболевания, отиты, бактериальная инфекция
Неврологическая симптоматика	Обычно другие симптомы поражения ствола мозга, особенно латеральные медуллярные признаки	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Характеристика нистагма	Нистагм, меняющий свое направление, вертикальный	Однонаправленный нистагм	Однонаправленный нистагм	Однонаправленный нистагм	Однонаправленный нистагм
Проба Хальмаги	Отрицательная	Положительная	Положительная	Положительная	Положительная
Тест на косую девиацию	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Слуховые симптомы	Обычно нет; исключение составляет синдром ПНМА	Острое развитие нарушения слуха, в некоторых случаях слуховые симптомы могут отсутствовать	Эпизодам может предшествовать заложенность уха / боль, сопровождающаяся головокружением, односторонней потерей слуха, шумом в ушах. С течением времени отмечается медленное прогрессирование нарушений слуха	Преходящие эпизоды нарушений слуха	Острое развитие нарушения слуха
МРТ головного мозга	МРТ или МР-ангиография могут показать сосудистое поражение	МРТ с отсроченным контрастированием	МРТ с отсроченным контрастированием	Не позволяет идентифицировать поражение	Не позволяет идентифицировать поражение
Другие возможные методы обследования	Дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Кардиологическое обследование	Дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Кардиологическое обследование	Аудиометрия показывает одностороннюю низкочастотную сенсоневральную тугоухость. Электрокохлеография	Электрокохлеография (?)	По показаниям — исследование ЦСЖ

вых 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. Дополнительным преимуществом при головокружениях различной этиологии является комбинация дименгидрината с циннаризином, блоком кальциевых каналов. Среди антагонистов кальцие-

вых каналов чаще используется и изучается циннаризин. Он обладает дополнительными антигистаминными и антихолинергическими эффектами и продемонстрировал положительный эффект при лечении головокружения [58]. Более того, когда циннаризин применяется в сочетании с дименгидрином, его эффективность в уменьшении головокружения и нейровегетативных симптомов значительно возрастает.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лепков АС, Антоненко ЛМ. Диагности-ка и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(4):134-40. doi: 10.14412/2074-2711-2025-4-134-140
- Lepkov AS, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):134-40 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-4-134-140
2. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, et al. Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):169-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000000573
3. Антоненко ЛМ. Острое вестибулярное головокружение: современные методы диагностики и лечения. *Медицинский Совет*. 2023;(10):73-9.
- Antonenko LM. Acute vestibular vertigo: modern methods for diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):73-9 (In Russ.).
4. Paul NL, Simoni M, Rothwell PM. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):65-71. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70299-5
5. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculo-motor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3504-10. doi: 10.1161/STROKEA-HA.109.551234
6. Choi SY, Park JH, Kim HJ, Kim JS. Vestibulocochlear nerve infarction documented with diffusion-weighted MRI. *J Neurol*. 2015;262:1363-5. doi: 10.1007/s00415-015-7715-6
7. Монак АА, Кайлева НА, Кулеш АА и др. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-20231-71-76
- Monak AA, Kaileva NA, Kulesh AA, et al. Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):71-6 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76
8. Liqun Z, Park KH, Kim HJ, et al. Acute Unilateral Audiovestibulopathy due to Embolic Labyrinthine Infarction. *Front Neurol*. 2018 May 2;9:311. doi: 10.3389/fneur.2018.00311
9. Lee H, Kim JS, Chung EJ, et al. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3745-51. doi: 10.1161/STROKEA-HA.109.564682
10. Mazzoni A. The vascular anatomy of the vestibular labyrinth in man. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990;472:1-83. doi: 10.3109/00016489009121137
11. Amarenco P, Rosengart A, DeWitt LD, et al. Anterior inferior cerebellar artery territory infarcts. Mechanisms and clinical features. *Arch Neurol*. 1993;50:154-61. doi: 10.1001/arch-neur.1993.00540020032014
12. Adams RD. Occlusion of anterior inferior cerebellar artery. *Arch Neurol Psychiatry*. 1943;49:765-70. doi: 10.1001/arch-neurpsyc.1943.02290170135010
13. Kumral E, Kisabay A, Atac C. Lesion patterns and etiology of ischemia in the anterior inferior cerebellar artery territory involvement: a clinical – diffusion weighted – MRI study. *Eur J Neurol*. 2006;13:395-401. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01255.x
14. Amarenco P, Hauw JJ. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery. A clinicopathological study of 20 cases. *Brain*. 1990;113(Pt1):139-55. doi: 10.1093/brain/113.1.139
15. Watanabe Y, Ohi H, Shojaku H, Mizukoshi K. Sudden deafness from vertebrobasilar artery disorder. *Am J Otol*. 1994 May;15(3):423-6.
16. Phillips JS, Prinsley PR. Sudden unilateral deafness after bilateral knee replacement. *J Laryngol Otol*. 2003;117:310-1. doi: 10.1258/00222150360600940
17. Wright JL, Saunders SH. Sudden deafness following cardio-pulmonary bypass surgery. *J Laryngol Otol*. 1975;89:757-9. doi: 10.1017/S0022215100080956
18. Raupp SF, Jellema K, Sluzewski M, et al. Sudden unilateral deafness due to a right vertebral artery dissection. *Neurology*. 2004;62:1442. doi: 10.1212/01.WNL.0000120757.35082.35
19. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, et al. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Meniere's disease. *Ear Hear*. 2014 Jul-Aug;35(4):e162-9. doi: 10.1097/AUD.0000000000000041
20. Zhang W, Hui L, Zhang B, et al. The Correlation Between Endolymphatic Hydrops and Clinical Features of Meniere Disease. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E144-E150. doi: 10.1002/lary.28576
21. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol*. 2013 Sep;34(7):1210-4. doi: 10.1097/MAO.0b013e31829e83df
22. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский Совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40
- Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40
23. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, et al. Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Audiol Neurotol*. 2010;15(4):254-60. doi: 10.1159/000258681
24. Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1099-108. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816927f0
25. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967 Aug;76(3):664-87. doi: 10.1177/000348946707600311
26. Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1997 Feb;107(2):211-5. doi: 10.1097/00005537-199702000-00013
27. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1700-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39
28. Hoa M, Friedman RA, Fisher LM, Derebery MJ. Prognostic implications of and audiometric evidence for hearing fluctuation in Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2015 Dec;125 Suppl 12:S1-12. doi: 10.1002/lary.25579
29. Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*. 2016 Apr;126(4):974-9. doi: 10.1002/lary.25576
30. Gibson WP. Hypothetical mechanism for vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):1019-27. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.013
31. Ozeki H, Iwasaki S, Murofushi T. Vestibular drop attack secondary to Meniere's disease results from unstable otolithic function. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug;128(8):887-91. doi: 10.1080/00016480701767390
32. Chen YJ, Young YH. Secondary Endolymphatic Hydrops After Acoustic Trauma. *Otol Neurotol*. 2016 Jun;37(5):428-33. doi: 10.1097/MAO.0000000000001036
33. Smeds H, Eastwood HT, Hapson AJ, et al. Endolymphatic hydrops is prevalent in the first weeks following cochlear implantation. *Hearing Res*. 2015 Sep;327:48-57. doi: 10.1016/j.heares.2015.04.017
34. Handzel O, Burgess BJ, Nadol JB Jr. Histopathology of the peripheral vestibular system after cochlear implantation in the human. *Otol Neurotol*. 2006 Jan;27(1):57-64. doi: 10.1097/01.mao.0000188658.36327.8f

35. Ishai R, Halpin CF, McKenna MJ, Quesnel AM. How Often Does Stapedectomy for Otosclerosis Result in Endolymphatic Hydrops? *Otol Neurotol*. 2016 Aug;37(7):984-90. doi: 10.1097/MAO.0000000000001116
36. Fontaine N, Charpiot A, Debry C, Gentile A. A case of spontaneous intracranial hypotension: from Meniere-like syndrome to cerebral involvement. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Jun;129(3):153-6. doi: 10.1016/j.anorl.2011.08.005
37. Mukaida T, Sone M, Yoshida T, et al. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Endolymphatic Hydrops in Cases With Otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2015 Aug;36(7):1146-50. doi: 10.1097/MAO.0000000000000685
38. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):971-83. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.007
39. Jung DH, Nadol JB Jr, Folkert RD, Merola JF. Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan's Syndrome: Evidence for Vasculitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016 Jan;125(1):20-4. doi: 10.1177/0003489415595426
40. Bittencourt AG, Alves RD, Ikari LS, et al. Intracochlear schwannoma: diagnosis and management. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;18(3):322-4. doi: 10.1055/s-0033-1364170
41. Grayeli AB, Fond C, Kalamarides M, et al. Diagnosis and management of intracochlear schwannomas. *Otol Neurotol*. 2007 Oct;28(7):951-7. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181514485
42. Kaya S, Tsuprun V, Hizli O, et al. Cochlear changes in serous labyrinthitis associated with silent otitis media: a human temporal bone study. *Am J Otolaryngol*. 2016 Mar-Apr;37(2):83-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.10.002
43. Thompson TL, Amedee R. Vertigo: a review of common peripheral and central vestibular disorders. *Ochsner J*. 2009 Spring;9(1):20-6.
44. Beyea JA, Agrawal SK, Parnes LS. Recent advances in viral inner ear disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct;20(5):404-8. doi: 10.1097/MOO.0b013e328357a6b3
45. Jeon Y, Lee H. Ramsay Hunt syndrome. *J Dent Anesth Pain Med*. 2018 Dec;18(6):333-7. doi: 10.17245/jdapm.2018.18.6.333
46. Hato N, Kasaki H, Honda N, et al. Ramsay Hunt syndrome in children. *Ann Neurol*. 2000 Aug;48(2):254-6.
47. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*. 2011 Sep;15(3):91-105. doi: 10.1177/1084713811408349
48. Schraff SA, Schleiss MR, Brown DK, et al. Macrophage inflammatory proteins in cytomegalovirus-related inner ear injury. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Oct;137(4):612-8. doi: 10.1016/j.otohns.2007.03.044
49. Jang CH, Park SY, Wang PC. A case of tympanogenic labyrinthitis complicated by acute otitis media. *Yonsei Med J*. 2005 Feb 28;46(1):161-5. doi: 10.3349/ymj.2005.46.1.161
50. Sennaroglu L, Bajin MD. Classification and Current Management of Inner Ear Malformations. *Balkan Med J*. 2017 Sep 29;34(5):397-411. doi: 10.4274/balkan-medj.2017.0367
51. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Oct;34(2):544-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.001
52. Лебедева НВ. Диагностика и лечение вестибулярного нейронита: ошибки реальной клинической практики и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(5):99-103. doi: 10.14412/2074-2711-2025-5-99-103
53. Oussoren FK, Schermer TR, Bruintjes TD, Leeuwen RBV. Idiopathic Labyrinthitis: Symptoms, Clinical Characteristics, and Prognosis. *J Int Adv Otol*. 2023 Nov;19(6):478-84. doi: 10.5152/iao.2023.231096
54. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD008607. doi: 10.1002/14651858.CD008607.pub2
55. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):354-61. doi: 10.1056/NEJMoa033280
56. Ryan AF, Harris JP, Keithley EM. Immune-mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(548):38-43. doi: 10.1080/00016480260094965
57. 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
58. Pianese CP, Hidalgo LOV, 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

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

18.09.2025 / 28.11.2025 / 01.12.2025

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>

Лебедева Н.В. <https://orcid.org/0009-0002-5920-7623>

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

Скелетно-мышечная боль в спине, вопросы оптимизации диагностики и терапии

Парфенов В.А.¹, Алексеева Л.И.^{2,3}, Вахнина Н.В.¹, Девликамова Ф.И.⁴,
Мороз Е.В.⁵, Титова Н.В.^{6,7}, Танащян М.М.⁸

¹Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ⁵ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва; ⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁷ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁸ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ^{2,3}Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а;
⁴Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁵Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., 3;
⁶Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁸Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее и спине (НБШС) представляет собой одну из наиболее частых причин обращения за медицинской консультацией. Диагноз НБШС основывается на клиническом обследовании, отсутствии признаков опасного заболевания («красные флажки»), радикулопатии и спинального стеноза. Если отсутствуют признаки опасного заболевания, не рекомендуется ранее (в первые 4 нед) инструментальное обследование, включая магнитно-резонансную томографию. Среди пациентов с хронической НБШС часто встречается фибромиалгия, которая редко диагностируется, что связано с плохой информированностью врачей о ее проявлениях и критериях диагностики. При НБШС рекомендуется информировать пациента о благоприятном прогнозе заболевания и факторах риска, необходимости избегать чрезмерных статических и физических нагрузок, неправильных положений и поз, целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности. Для облегчения НБШС наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Накоплен большой клинический опыт в отношении эффективности и безопасности применения при НБШС в качестве НПВП ацеклофенака (Аэртала) и в качестве миорелаксанта толперизона (Мидокалма). Комбинация ацеклофенака (Аэртала) и толперизона (Мидокалма) более эффективна, чем монотерапия, она позволяет уменьшить длительность приема НПВП и снизить риск осложнений от их длительного приема. При подострой и хронической НБШС наиболее эффективен мультимодальный подход, который в качестве нелекарственных методов должен включать физические упражнения (лечебная физкультура — ЛФК), мануальную терапию, а также у части пациентов психологические методы терапии. В тех случаях, когда хроническая боль в спине вызвана фибромиалгией, в составе комплексной терапии могут быть эффективны противоэпилептические средства, среди которых показана эффективность и безопасность габапентина (Тегантин). Для профилактики НБШС рекомендуются ЛФК, образовательная программа по избеганию чрезмерных статических и физических нагрузок, неправильных положений и поз.

Ключевые слова: неспецифическая боль в шее и спине; фибромиалгия; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты; ацеклофенак; толперизон; кинезиотерапия; мануальная терапия; габапентин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для цитирования: Парфенов В.А., Алексеева Л.И., Вахнина Н.В., Девликамова Ф.И., Мороз Е.В., Титова Н.В., Танащян М.М. Скелетно-мышечная боль в спине, вопросы оптимизации диагностики и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):135–142. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-135-142>

Musculoskeletal back pain, issues of optimizing diagnosis and treatment

Parfenov V.A.¹, Alekseeva L.I.^{2,3}, Vakhnina N.V.¹, Devlikamova F.I.⁴, Moroz E.V.⁵, Titova N.V.^{6,7}, Tanashyan M.M.⁸

¹Department of Nervous Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁵N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Defense Ministry, Moscow; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ⁸Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{2,3}34a, Kashirskoe Sh., Moscow 115522, Russia; ⁴36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁵3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105094, Russia; ⁶1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia; ⁷1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; ⁸80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

Nonspecific (musculoskeletal) neck and back pain (NNBP) is one of the most common reasons for seeking medical advice. The diagnosis of NNBP is based on clinical examination, the absence of signs of dangerous disease ('red flags'), radiculopathy and spinal stenosis. If there are no signs of a dangerous disease, early (within the first 4 weeks) instrumental examination, including magnetic resonance imaging, is not recommended. Fibromyalgia is common among patients with chronic NNBP, but it is rarely diagnosed due to poor awareness among doctors about its manifestations and diagnostic criteria. In NNBP, it is recommended to inform the patient about the favourable prognosis of the disease and risk factors, the need to avoid excessive static and physical exertion, incorrect positions and postures, and the advisability of maintaining physical, social and professional activity. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants are most commonly used to relieve NNBP. Extensive clinical experience has been accumulated regarding the efficacy and safety of aceclofenac (Airtal) as an NSAID and tolperisone (Mydocalm) as a muscle relaxant in the treatment of NNBP. The combination of aceclofenac (Airtal) and tolperisone (Mydocalm) is more effective than monotherapy, as it reduces the duration of NSAID use and lowers the risk of complications from long-term use. For sub-acute and chronic NNBP, a multimodal approach is most effective, which should include physical exercise (therapeutic physical training – TPT), manual therapy, and, for some patients, psychological therapy methods as non-drug methods. In cases where chronic back pain is caused by fibromyalgia, antiepileptic drugs may be effective as part of complex therapy, among which gabapentin (Tebantin) has been shown to be effective and safe. To prevent NNBP, therapeutic exercise, an educational programme on avoiding excessive static and physical stress, and incorrect positions and postures are recommended.

Keywords: Nonspecific neck and back pain; fibromyalgia; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants; aceclofenac; tolperisone; kinesiotherapy; manual therapy; gabapentin.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For citation: Parfenov VA, Alekseeva LI, Vakhnina NV, Devlikamova FI, Moroz EV, Titova NV, Tanashyan MM. Musculoskeletal back pain, issues of optimizing diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):135–142 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-135-142>

На протяжении жизни боль в шее и спине (БШС) возникает у большинства людей, поэтому БШС – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской консультацией. По показателю лет, прожитых с инвалидностью, поясничные боли занимали 12-е место в 2010 г. и 9-е место в 2021 г., другие скелетно-мышечные боли, включая боль в шее, – соответственно 20-е и 19-е места в мире [1]. В 2020 г. 619 млн человек страдали поясничной болью, к 2050 г. предполагается увеличение их числа до 843 млн [2], частота шейной боли может увеличиться на 32,5% с развитием у 269 млн человек в 2050 г. [3].

БШС может быть вызвана: 1) скелетно-мышечной патологией (неспецифическая боль); 2) специфической причиной (опухоль, перелом, инфекция и др.); 3) радикулопатией, спинальным стенозом (шейной или грудной миелопатией, поясничным стенозом) [4–6]. В большинстве (90% и более) случаев БШС имеют неспецифическую причину (НБШС) [4–6]. Выделяют острую (в течение 4 нед), подострую (в период с 4-й по 12-ю неделю) и хроническую (более 12 нед) НБШС. Скелетно-мышечные боли имеют благоприятное естественное течение, во многих случаях (50–80%) они полностью проходят в течение 2–4 нед [6, 7]. В качестве причины хронической БШС часто встречается фибромиалгия, распространенность которой варьирует в общей популяции от 2 до 8% [8].

Диагностика НБШС

Диагноз НБШС основывается на клинических симптомах, данных объективного осмотра и исключении специфических причин боли. НБШС часто возникает или усиливается после статической и физической нагрузки, длительного пребывания в неудобном положении; обычно она

носит ноющий характер, ослабевает в покое [4–6, 9]. Обследование пациентов с БШС основано на сборе жалоб и анамнеза, оценке соматического и неврологического статуса пациента, оно направлено на исключение радикулопатии, компрессии спинного мозга (шейная и грудная миелопатия, центральный поясничный стеноз) и относительно редко встречающихся специфических причин боли [4–6, 9].

Пациентам с БШС при наличии симптомов опасности («красных флажков») в большинстве случаев рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи, грудного отдела или пояснично-крестцовой области, так как она позволяет исключить многие специфические причины боли (опухоль, миелопатия и др.) [4–6, 9]. Вопрос о проведении ранней (до 4 нед) МРТ, если нет симптомов опасности («красных флажков»), не ясен; не доказана эффективность раннего проведения инструментальных исследований [4–6, 9]. Нет данных, что раннее проведение МРТ улучшает исход БШС; напротив, у пациентов, которые информированы о наличии у них изменений по данным МРТ, возможно негативное влияние полученной информации на течение НБШС, у них повышается вероятность необоснованного хирургического лечения; важно объяснить это пациенту [10]. Если в течение 4 нед нет улучшения состояния, то возрастает вероятность специфического заболевания, поэтому целесообразно проведение МРТ для его исключения.

Диагностика фибромиалгии

Среди пациентов с хронической НБШС часто встречается фибромиалгия, которая редко диагностируется, что связано с плохой информированностью врачей о ее проявлениях. Диагноз фибромиалгии основывается на клиниче-

ской картине заболевания, данных объективного осмотра и исключения других причин хронической распространенной боли [8]. Для фибромиалгии характерна распространенная хроническая боль в шее, спине и конечностях, которая в большинстве случаев сочетается с нарушением сна, ощущением усталости в течение дня, снижением настроения и тревогой. Пациенты нередко предъявляют жалобы на парестезии, ощущение утренней скованности, «отечности» в теле, более чем у половины пациентов имеются тревожные и депрессивные расстройства; характерны области гипералгезии и аллодинии.

При обследовании следует исключить специфические заболевания, на наличие которых указывают повышение температуры тела, апноэ во сне, снижение массы тела, слабость или похудание мышц, очаговая неврологическая симптоматика, синовиты, отеки суставов, высыпания на коже, лимфаденопатия, шумы в сердце, наследственная отягощенность по психическим заболеваниям, онкологическое заболевание в анамнезе [8]. Не существует лабораторных и инструментальных методов исследования, подтверждающих диагноз фибромиалгии. Дополнительные методы исследования проводятся для исключения других заболеваний, вызывающих хроническую распространенную боль: системных воспалительных ревматических заболеваний, миопатий, гипотиреоза, инфекционных и онкологических заболеваний.

Для диагностики фибромиалгии в клинической практике удобны критерии, предложенные в 2019 г. [8, 11]. В соответствии с данными критериями диагноз фибромиалгии может быть установлен при наличии трех критериев:

- 1) распространенная боль, которая локализуется в шести или более областях тела из девяти (голова, левая рука, правая рука, грудная клетка, живот, верхняя половина спины, нижняя половина спины, левая нога, правая нога);
- 2) нарушения сна или усталость в умеренной или тяжелой степени;
- 3) распространенная боль в сочетании с нарушениями сна или усталостью наблюдается в течение 3 мес или более.

Лечение НБШС

Лечение пациентов с НБШС направлено на уменьшение интенсивности боли, улучшение функциональной активности, возвращение пациента к активному образу жизни, предотвращение хронизации и повторных обострений. К основным методам терапии относятся информирование пациента о заболевании, факторах риска, целесообразности сохранять физическую и социальную активность; эффективное обезболивание при сильной боли; лечебные упражнения; мануальная терапия; у части пациентов — психологические методы терапии.

Большое значение имеет образовательная программа, потому что многие пациенты имеют ошибочные представления о причинах, факторах риска и эффективных методах терапии БШС. Рекомендуется информировать пациента о факторах риска БШС, доброкачественном характере и прогнозе НБШС, возможности выздоровления, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать факторов риска и провоцирующих боль нагрузок и положений тела [12–16]. В случае

возможной дискогенной природы БШС следует сказать пациенту о возможности естественного регресса грыжи диска [17]. В тех случаях, когда пациенты вследствие интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 1–2 дней, постельный режим ухудшает течение заболевания, рекомендация сохранять активность при НБШС способствует улучшению функционального состояния пациента [12–16].

Физические упражнения (кинезиотерапия, лечебная физкультура — ЛФК) рекомендуются пациентам с НБШС при ослаблении острой боли: раннее применение лечебных упражнений снижает риск приема сильных обезболивающих средств пациентами с болью в спине [18]. При острой НБШС не доказана эффективность упражнений, рекомендуется избегать статических и чрезмерных физических нагрузок, использовать правильные положения при сидении, работе за компьютером и т. д. [19].

ЛФК представляет собой одно из наиболее эффективных направлений лечения при подострой и хронической НБШС; она способна уменьшить боль в покое и при движении, улучшить функциональные возможности и предупредить повторные обострения; контроль специалиста по ЛФК повышает их терапевтическую эффективность [15, 16, 19, 20]. У офисных работников эффективна правильная организация рабочего места для уменьшения статических нагрузок [21, 22]. При НБШС используются различные лечебные физические упражнения: упражнения, направленные на улучшение функции мышц, контролирующих осанку и координацию движений («моторный контроль»); сегментарные стабилизирующие упражнения; упражнения для мышц плечевого пояса и спины и др. [23]. При хронической НБШС комплексная ЛФК с использованием контроля движений и сегментарных стабилизирующих упражнений в большей степени улучшает функциональную активность, чем изолированное использование этих методов [23]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) способствуют уменьшению боли и улучшению функционального состояния, но не заменяют ЛФК и должны сочетаться с ней [24]. ЛФК существенно снижает экономические затраты на лечение БШС в сравнении с обычной врачебной практикой [25].

Мануальная терапия рекомендуется пациентам с подострой и хронической НБШС, так как ее проведение может уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [26, 27]. Эффективность мануальной терапии без других методов (образовательная программа, ЛФК и др.) относительно невысока [15, 28]. Мануальная терапия способна уменьшить боль, но ее влияние на отдаленные результаты функционального состояния пациентов относительно мало изучено; неясна эффективность различных техник мануальной терапии (манипуляция и мобилизация, тракция, мягкие техники, комбинированные методики) [29]. Имитация (sham therapy) мануальной терапии также может приводить к положительным результатам, как и истинная мануальная терапия [16], что указывает на ее возможный психологический эффект.

Психологические методы, включающие когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и терапию осознанности, составляют одно из направлений ведения пациентов с хронической НБШС [15, 30, 31]. Наиболее обосновано приме-

нение психологических методов при наличии эмоциональных расстройств, психологических нарушений («катастрофизация» боли, «болевое поведение») [15, 30, 31].

При подострой и особенно хронической НБШС эффективен комплексный (мультиmodalный) подход, который направлен на устранение боли или уменьшение ее интенсивности, улучшение эмоционального состояния и качества жизни пациента, повышение физической, социальной и профессиональной активности [16, 20, 30]. Комплексное лечение включает образовательную программу, ЛФК, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности (основная часть терапии), а также, у части пациентов, мануальную терапию и у пациентов, имеющих эмоциональные расстройства и/или психологические нарушения («катастрофизация» боли, «болевое поведение», симптомы депрессии, высокая тревожность) — психологические методы (КПТ, терапию осознанности). При хронической НБШС комплексное консервативное лечение, включающее образовательную программу и ЛФК, уменьшает боль, улучшает функциональное состояние, снижает кинезиофобию и частоту повторных обострений [32]. Показан долговременный эффект (через 4–15 лет) проведенного курса комплексного (мультиmodalного) лечения в отношении снижения боли, улучшения функционального состояния и повышения качества жизни пациентов [33].

В качестве обезболивания при сильной НБШС эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [34]. Эффективность НПВП показана при неспецифической поясничной [35] и шейной боли [36]. При выборе НПВП необходимо учитывать наличие показаний и противопоказаний для их использования, а также сочетанных заболеваний, факторов риска лекарственных осложнений, наличие и возможность негативного фармакологического взаимодействия с другими лекарственными средствами [34–36].

Одним из наиболее часто используемых в нашей стране НПВП является оригинальный ацеклофенак Аэртал® («Гедеон Рихтер»), что связано с его высокой эффективностью и низким риском побочных эффектов. Ацеклофенак подавляет циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), а также синтез простагландинов, экспрессию фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1β , обладает антиоксидантными свойствами, нейтрализует свободные радикалы и способствует лучшему восстановлению поврежденных тканей, а также обладает хондропротективным эффектом [37]. Подавляя выработку металлопротеиназы, ацеклофенак ослабляет негативное влияние воспаления на волокна коллагена [38]; стимулируя синтез антагониста рецепторов провоспалительного интерлейкина 1β и гликозаминогликанов, он предотвращает разрушение хрящевой ткани [39]. Ацеклофенак синтезирован на основе диклофенака, представляет собой его улучшенный вариант; преимущество ацеклофенака над диклофенаком в отношении эффективности и безопасности отмечено по данным систематического анализа [40]. Сравнительный анализ действия различных НПВП у 19 045 пациентов с остеоартритом показал, что ацеклофенак — одно из наиболее эффективных и безопасных средств при сильном болевом синдроме [41]. Высокая эффективность и безопасность ацеклофенака в сравнении с другими НПВП по-

казаны в нескольких исследованиях [42–45]. При приеме ацеклофенака (Аэртала) реже возникают желудочно-кишечные нежелательные явления, чем при приеме диклофенака [46, 47], что повышает приверженность лечению. Метаанализ нескольких исследований, посвященных безопасности приема различных НПВП, показал, что ацеклофенак и целекоксиб имеют наиболее низкие риски развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, чем другие НПВП [48].

Центральные миорелаксанты широко используются при НБШС [49]. Их назначение позволяет уменьшить длительность приема НПВП и вследствие этого снизить риск нежелательных реакций, связанных с приемом НПВП [49].

Одним из наиболее часто используемых в нашей стране миорелаксантов является толперизона гидрохлорид, или толперизон (Мидокалм), что связано с его относительной безопасностью и хорошей переносимостью. Толперизон — миорелаксант центрального действия, который блокирует активность спинальных сегментарных рефлексов, кальциевых каналов N-типа в задних рогах спинного мозга, что приводит к высвобождению возбуждающего нейромедиатора глутамата, уменьшению передачи болевых импульсов в центральной нервной системе [50, 51]. Эффективность толперизона при скелетно-мышечной боли была показана в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании еще в 1996 г. [52]. Позднее эффективность и безопасность толперизона были отмечены по данным открытого проспективного наблюдения 920 пациентов, которые получали как толперизон, так и НПВП; при этом эффективность толперизона была сопоставима с таковой НПВП [53]. При острой боли в нижней части спины толперизон не менее эффективен, чем миорелаксант тиакопхикозид, но его прием реже сопровождается побочными эффектами, по данным сравнительного исследования [54]. Преимущество комбинации Мидокалма с НПВП над приемом только НПВП была доказана в проведенном в нашей стране двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены 239 пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [55]. Пациенты основной группы получали Мидокалм и диклофенак в качестве НПВП, пациенты группы сравнения — плацебо и диклофенак. Мидокалм назначали по следующей схеме: по 1 мл внутримышечно 2 раза в день с 1-го по 5-й день, затем в таблетированном виде по 150 мг 3 раза в день с 6-го по 14-й день. Добавление Мидокалма позволило в значимо большей степени уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов с неспецифической болью в спине, при этом комбинированная терапия Мидокалмом и НПВП не сопровождалась увеличением числа нежелательных явлений. Эффективность и безопасность добавления Мидокалма к НПВП отмечены в большом многоцентровом исследовании, включившем более 35 тыс. пациентов со скелетно-мышечной болью [56]. Отмечено преимущество в отношении эффективности комбинации ацеклофенака и толперизона над монотерапией у пациентов с острой болью в спине [57].

Систематический анализ результатов 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов (толперизона, тизанидина, баклофена, тиакопхикозида) при острой неспецифической боли в нижней части спины показал целесообразность применения

миорелаксантов в комбинации с анальгетиками или НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности, при этом в качестве наиболее безопасных миорелаксантов выделены тиаколхикозид и толперизон [58]. Отсутствие негативного влияния толперизона на когнитивные функции, управление автомобилем показано в плацебоконтролируемом исследовании [59]. Новая форма Мидокалма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества (Мидокалм Лонг 450 мг) обеспечивает постепенное высвобождение молекул толперизона и, по данным многоцентрового рандомизированного исследования [60], по эффективности и безопасности не уступает стандартному лечению в виде приема Мидокалма 150 мг 3 раза в сутки. Прием препарата один раз в сутки повышает приверженность пациентов лечению.

Лечение фибромиалгии

При ведении пациентов с фибромиалгией рекомендуется сочетание лекарственной и нелекарственной терапии: образовательной беседы, лечебной гимнастики и психологических методов [8]. Высокой эффективностью в лечении фибромиалгии обладают такие нелекарственные методы лечения, как лечебная гимнастика, КПТ, терапия осознанности, по завершении терапевтической программы проводится динамическое наблюдение за пациентами в форме повторных встреч с врачом или психологом, «поддерживающих» сессий поведенческой терапии и/или кратких телефонных бесед [8].

Из лекарственных средств используются антидепрессанты и противосудорожные средства. При выборе лекарственного препарата необходимо учитывать, какие симптомы фибромиалгии более выражены и наибольшим образом дезадаптируют пациента (боль, усталость, депрессия, нарушение сна) [8].

В качестве противосудорожных средств при фибромиалгии эффективен габапентин (Тебантин), который в начале терапии используется в дозе 300 мг перед сном, а в дальнейшем его доза может увеличиваться до 1200–2400 мг/сут (обычно в три приема). Эффективность и безопасность габапентина при фибромиалгии показаны по данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором прием габапентина (от 1200 до 2400 мг/сут) сопровождался снижением болевого синдрома на 30% и более при относительно хорошей переносимости [11]. Эффективность габапентина при хронических болевых синдромах (фибромиалгия, постгерпетическая невралгия, болевая диабетическая полиневропатия) показана по данным систематического анализа, в котором более чем у трети (35%) пациентов отмечалось существенное (на 50% и более) снижение болевого синдрома, при этом серьезные побочные эффекты наблюдались относительно редко (3%), не чаще, чем в группе плацебо [61].

Профилактика боли в спине

Для предупреждения БШС рекомендуется избегать чрезмерных физических и статических нагрузок, травм, пребывания в неправильных позах, а также других факторов риска возникновения боли [62]. Для профилактики повторов БШС рекомендуется образовательная программа (информирование о факторах риска, обучение пациента правильному двигательному стереотипу, поддержание

должного уровня физической активности), регулярные лечебные упражнения [32, 62]. Наиболее эффективна комбинация лечебных упражнений и образовательной программы [32]. Для многих людей могут быть допустимы короткие (10–15 мин в день) упражнения утром или в другое удобное для этого время. Целесообразны плавание, пешие прогулки, скандинавская ходьба, которые наиболее эффективны и для профилактики БШС.

Резолюция Совета экспертов.

Оптимизация диагностики и терапии скелетно-мышечной боли в шее и спине

1. Боль — основное проявление НБШС, она вызывает мучительные переживания, ухудшение качества жизни и работоспособности, а также прогрессирование коморбидной патологии (прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний), что представляет угрозу для здоровья и жизни пациентов.

2. Неадекватный контроль болевых ощущений в остром периоде НБШС определяет формирование хронической боли — сложного для лечения клинического синдрома, связанного с дисфункцией ноцицептивной системы и эмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация).

3. Диагноз НБШС основывается на клиническом обследовании и отсутствии признаков опасного заболевания («красные флажки»), радикулопатии и спинального стеноза. Среди пациентов с хронической НБШС часто встречается фибромиалгия, которая редко диагностируется. Нет данных о том, что раннее проведение МРТ улучшает исход БШС; напротив, у пациентов, которые информированы о наличии у них изменений по данным МРТ, возможно негативное влияние полученной информации на течение заболевания.

4. При НБШС рекомендуется информировать пациента о благоприятном прогнозе заболевания и его факторах риска, о целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности. Для облегчения НБШС наиболее часто используются НПВП и центральные миорелаксанты.

5. Выбор конкретного НПВП, доза и длительность лечебного курса должны быть персонифицированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска нежелательных реакций.

6. Одним из наиболее приемлемых препаратов из группы НПВП по соотношению хорошего терапевтического потенциала и безопасности является ацеклофенак (Аэртал). Этот препарат может применяться как для системной (таблетки, порошок для приема внутрь), так и для локальной (крем) терапии. Доказанная эффективность и низкий риск нежелательных реакций позволяют рассматривать ацеклофенак как препарат выбора для контроля боли при НБШС.

7. Центральные миорелаксанты — важный компонент мультимодальной стратегии лечения боли. Выбор конкретного центрального миорелаксанта, доза и длительность лечебного курса должны быть персонифицированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска нежелательных реакций.

8. Толперизон (Мидокалм) доступен как для перорального, так и для парентерального использования (для внутримышечного введения), что позволяет применять его в острой ситуации. Применение толперизона с пролонгированным действием (Мидокалм Лонг 450 мг) по эффективности и безопасности не уступает стандартному лечению в виде приема Мидокалма 150 мг 3 раза в сутки, упрощает схему лечения и повышает приверженность пациентов терапии.

9. Комбинация ацеклофенака (Аэртала) и толперизона (Мидокалма) более эффективна, чем монотерапия, по-

зволяет уменьшить длительность приема НПВП и снизить риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

10. При подострой и хронической НБШС наиболее эффективен мультимодальный подход, который в качестве нелекарственной терапии должен включать ЛФК, мануальную терапию, психологические методы терапии.

11. В тех случаях, когда хроническая боль в спине вызвана фибромиалгией, в комплексной терапии могут быть эффективны противоэпилептические средства, среди которых наиболее часто используется габапентин (Тебантин).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133–61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8
2. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Low Back Pain, 1990–2020, Its Attributable Risk Factors, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e316–e329.
3. GBD 2021 Neck Pain Collaborators. 2024. “Global, Regional, and National Burden of Neck Pain, 1990–2020, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021”. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(3):142–55. doi: 10.1016/s2665-9913(23) 00321-1
4. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017;358:j3221.
5. Tavee JO, Levin KH. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):467–86. doi: 10.1212/CON.0000000000000449
6. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. Parfenov VA, Isaikin AI. Pain in the lumbar region. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.).
7. Vasseljen O, Woodhouse A, Bjørngaard JH, et al. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain*. 2013;154(8):1237–44.
8. Winslow BT, Vandal C, Dang L. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2023 Feb;107(2):137–44.
9. Blanpied PR, Gros AR, Elliott JM, et al. Neck Pain: Revision 2017: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association (APTA). *J Orthopaed Sports Phys Ther*. 2017;47(7):A1–A83. doi: 10.2519/jospt.2017.0302
10. Jenkins HJ, Hancock MJ, Maher CG, et al. Understanding patient beliefs regarding the use of imaging in the management of low back pain. *Eur J Pain*. 2016 Apr;20(4):573–80. doi: 10.1002/ejp.764
11. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336–44. doi: 10.1002/art.22457
12. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Nov. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59
13. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30. doi: 10.7326/M16-2367
14. 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;27(11):2791–803.
15. 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*. 2020;25:275–95.
16. Rizzo RR, Cashin AG, Wand BM, et al. Non-pharmacological and non-surgical treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Mar 27;3(3):CD014691. doi: 10.1002/14651858.CD014691.pub2
17. Yang H, Hitchcock E, Haldeman S, et al. Workplace psychosocial and organizational factors for neck pain in workers in the United States. *Am J Ind Med*. 2016;59(7):549–60.
18. Sun E, Moshfegh J, Rishel CA, et al. Association of early physical therapy with long-term opioid use among opioid-naïve patients with musculoskeletal pain. *JAMA*. 2018;1:e185909.
19. Cho WS, Park CB, Kim BG. Effects of exercise therapy on pain and disability in patients with non-specific neck pain: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther*. 2023 Oct;36:213–20. doi: 10.1016/j.jbmt.2023.07.010
20. Jurak I, Delas K, Erjavec L, et al. Effects of Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation on Short-Term Pain and Disability in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Dec 4;12(23):7489. doi: 10.3390/jcm12237489
21. Louw S, Makwela S, Manas L, et al. Effectiveness of exercise in office workers with neck pain: A systematic review and meta-analysis. *S Afr J Physiother*. 2017;73(1):392. doi: 10.4102/sajp.v73i1.392
22. Chen X, Coombes BK, Sjogaard G, et al. Workplace-Based Interventions for Neck Pain in Office Workers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2018; 98(1):40–62. doi: 10.1093/ptj/pzx101
23. Price J, Rushton A, Tyros I, et al. Effectiveness and optimal dosage of exercise training for chronic non-specific neck pain: A systematic review with a narrative synthesis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234511. doi: 10.1371/journal.pone.0234511
24. Hendrick P, Te Wake AM, TikkiSETTY AS, et al. The effectiveness of walking as an intervention for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010;19:1613–20. doi: 10.1007/s00586-010-1412-z
25. Miyamoto GC, Lin CWC, Cabral CMN, et al. Cost-effectiveness of exercise therapy in the treatment of nonspecific neck pain and low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019; 53(3):172–81.
26. Chaibi A, Stavem K, Russell MB. Spinal Manipulative Therapy for Acute Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021;10:5011. doi: 10.3390/jcm1021501
27. Calafiore D, Marotta N, Longo UG, et al. The efficacy of manual therapy and therapeutic exercise for reducing chronic non-specific neck pain: A systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2025 May;38(3):407–19. doi: 10.1177/10538127241304110

28. Minnucci S, Innocenti T, Salvioli S, et al. Benefits and harms of Spinal Manipulative Therapy for treating recent and persistent nonspecific neck pain: a systematic review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2023 Aug 10:1-53. doi: 10.2519/jospt.2023.11708
29. National Guideline Centre (UK). Evidence review for manual therapy for chronic primary pain: Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
30. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
31. Monticone M, Cedraschi C, Ambrosini E, et al. Cognitive-behavioural treatment for subacute and chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 26;2015(5):CD010664. doi: 10.1002/14651858.CD010664.pub2
32. Hernandez-Lucas P, Leiros-Rodriguez R, Lopez-Barreiro J, Garcia-Soidan JL. Is the combination of exercise therapy and health education more effective than usual medical care in the prevention of non-specific back pain? A systematic review with meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):3107-16. doi: 10.1080/07853890.2022.2140453
33. Ochsenukhn FR, Crispin A, Weigl MB. Chronic low back pain: a prospective study with 4 to 15 years follow-up after a multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation program. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Nov 11;23(1):977. doi: 10.1186/s12891-022-05963-w
34. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1269-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597
35. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e497. doi: 10.1136/bmj.e497
36. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jan;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4
37. Kanaki A, Patil RS, Santoshkumar J, Mala RD. Study of Effectiveness, Safety and Tolerability of Aceclofenac, Diclofenac and Paracetamol in Osteoarthritis. *J Evolut Med Dent Sci*. 2013 Apr; 2(15):2432-9. doi: 10.14260/jemds/554
38. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res*. 2000 Mar;49(3):133-8. doi: 10.1007/s000110050571
39. Maneiro E, Lopez-Armada MJ, Fernandez-Sueiro JL, et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2692-9.
40. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain*. 2016;30:3-6.
41. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-8.
42. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146-53.
43. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinat in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
44. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕА и др. Факторы, влияющие на результаты обезболивающей терапии. Результаты российского многоцентрового исследования NOTA (NSAID: открытое исследование эффективности). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):65-73 (In Russ.).
45. Самарцев ИН, Живолупов СА, Нажмудинов РЗ, Яковлев ЕВ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(20):38-49. Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ, Yakovlev EV. Study CAMELLIA: Comparative evaluation of safety and efficacy of aceclofenac and meloxicam short-term use in patients with vertebrogenic dorsalgia. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(20):38-49 (In Russ.).
46. Haskinsson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of acyclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheum Inflamm*. 2000;17:1-7.
47. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(7):849-59.
48. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
49. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
50. Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an phMRI BOLD study. *Brain Res Bull*. 2013;99:34-40.
51. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17-22.
52. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-25.
53. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physic India*. 2011;59:33-7.
54. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-22.
55. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ 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 Kukulshkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69-78 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201711711169-78
56. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся

мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104-9.

doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109

Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(12):104-9 (In Russ.).

57. Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil*. 2012;23(2):74-8.

58. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-13.

Chiba L, Zhushupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):100-13 (In Russ.).

59. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:774-82.

60. Парфенов ВА, Богданов ЕИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного действия 450 мг (Мидокалм® Лонг, один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (три раза в сутки) при острой неспецифической боли в пояснице. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

61. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;2014(4):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3

62. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):199-208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

05.09.2025 / 20.11.2025 / 21.11.2025

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.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Девликамова Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>

Титова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7044-3013>

Мороз Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-0439-6287>

Танашян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>