

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

2026, том 18, № 2

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

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

ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

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

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2026;18(2):1–124.

Подписано в печать 20.04.2026.

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

Замерград М.В., Кулеш А.А., Демин Д.А.

Клинико-радиологический алгоритм диагностики при остром вестибулярном синдроме	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

Бордовский С.П., Андреев С.С., Муртазина Р.Т., Меинова Т.О.,

Таранова А.Д., Зинченко О.О., Шевцова К.В., Парфенов В.А.

Транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование (с имитацией метода)	11
--	----

Мухаметзянова А.Х., Парфенов В.А., Петелин Д.С., Джау И., Мандра Е.В., Волець Б.А.

Комплексный подход с участием психиатра при ведении пациентов с хронической неспецифической болью в шее и спине, имеющих тревожное и депрессивное расстройства	19
---	----

Пушкарь Т.Н., Комолова Л.Ю., Власов П.Н.

Трудности диагностики бессудорожного эпилептического статуса	28
--	----

*Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Яровая Е.Б., Вознюк И.А.,
Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л.,
Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонова Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А.,
Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрюфагина О.В., Буланов А.А.,
Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Куценко В.А., Ивлеев О.Е., Сопленкова А.Г.,
Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Ширикова И.М.,
Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Маркин С.С., Гусев Е.И.*

Фортелизин в лечении ишемического инсульта в вертебробазилярной системе по данным многоцентрового наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр	36
---	----

*Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Яровая Е.Б., Вознюк И.А.,
Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л.,
Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонова Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А.,
Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрюфагина О.В., Буланов А.А.,
Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Куценко В.А., Ивлеев О.Е., Сопленкова А.Г.,
Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Ширикова И.М.,
Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Маркин С.С., Гусев Е.И.*

Фортелизин в лечении малого ишемического инсульта по данным субанализа наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр	45
--	----

*Елисеева Д.Д., Юсупова Д.Г., Абрамова А.А., Зайцев А.Б., Зимин А.А.,
Гиржова И.Н., Uitdehaag В.М.Ј., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Супонева Н.А.*

Опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (АМSQ): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии	54
---	----

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

Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Головкина Д.А., Сегал Т.В., Литвин Ф.А.

Дифференцированный подход к диагностике и лечению психических нарушений у пациента с синдромом Элерса—Данлоса (клиническое наблюдение)	61
---	----

Головачева А.А., Табеева Г.Р.

Торакалгия в неврологической практике: вопросы оптимизации ведения пациентов	68
--	----

Головачева В.А., Головачева А.А.

Лечение пациента с коморбидными болевыми синдромами: эффективный и безопасный подход	74
--	----

О Б З О Р Ы

Бойко А.Н., Кукушкина А.Д.

Невидимый масштаб: реальный вклад первично-прогрессирующего рассеянного склероза в общую статистику инвалидности	79
---	----

Дороженков И.Ю., Йович С., Корякин Д.А.

Сулпирид (Эглонил) в терапии соматоформных и тревожных расстройств. Обзор литературы	85
--	----

Хрулев А.Е., Ванев И.Н., Уткин О.В., Филатова Е.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Бойко А.Н.

Вирус герпеса человека 6А и другие факторы риска развития рассеянного склероза	93
--	----

Азимова Ю.Э.

Курс на качество жизни и быстрый возврат к активности при мигрени	101
---	-----

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

Громова О.А., Торшин И.Ю.

Сравнительный хемотрептотомный анализ молекул холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината	108
---	-----

LECTURE

Zamergrad M.V., Kulesh A.A., Demin D.A.

Clinical and radiological diagnostic algorithm for acute vestibular syndrome	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Bordovsky S.P., Andreev S.S., Murtazina R.T., Meinova T.O.,

Taranova A.D., Zinchenko O.O., Shevtsova K.V., Parfenov V.A.

Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: a randomized controlled trial (with a sham control)	11
---	----

Mukhametzyanova A.Kh., Parfenov V.A., Petelin D.S., Zhao Y., Mandra E.V., Volel B.A.

A comprehensive approach involving a psychiatrist in the management of patients with chronic non-specific neck and back pain who also have anxiety and depressive disorders	19
--	----

Pushkar T.N., Komolova L.Yu., Vlasov P.N.

The challenges of diagnosing non-convulsive status epilepticus	28
--	----

*Shamalov N.A., Martynov M.Yu., Marskaya N.A., Khasanova D.R., Yarovaya E.B., Voznuk I.A.,
Timchenko L.V., Alashev A.M., Khalo N.V., Bogatyreva M.D., Khan D.S., Korsunskaya L.L.,
Nesterova V.N., Chefranova Zh.Yu., Kharitonova T.V., Sutormin M.V., Furman O.E., Kulesh A.A.,
Zhukovskaya N.V., Khoroshavina K.V., Korobeynikov I.V., Androphagina O.V., Bulanov A.A.,
Shamalova D.N., Ermachenko N.E., Kutsenko V.A., Ivlev O.E., Soplenkova A.G.,
Guseva M.K., Karpova E.A., Semenov A.M., Semenov M.P., Shirshova I.M.,
Ivanov S.V., Romashova Yu.A., Beregovykh V.V., Markin S.S., Gusev E.I.*

Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke due to basilar-artery occlusion: data from the observational study FORPI registry	36
---	----

*Shamalov N.A., Martynov M.Yu., Marskaya N.A., Khasanova D.R., Yarovaya E.B., Voznuk I.A.,
Timchenko L.V., Alashev A.M., Khalo N.V., Bogatyreva M.D., Khan D.S., Korsunskaya L.L.,
Nesterova V.N., Chefranova Zh.Yu., Kharitonova T.V., Sutormin M.V., Furman O.E., Kulesh A.A.,
Zhukovskaya N.V., Khoroshavina K.V., Korobeynikov I.V., Androphagina O.V., Bulanov A.A.,
Shamalova D.N., Ermachenko N.E., Kutsenko V.A., Ivlev O.E., Soplenkova A.G.,
Guseva M.K., Karpova E.A., Semenov A.M., Semenov M.P., Shirshova I.M.,
Ivanov S.V., Romashova Yu.A., Beregovykh V.V., Markin S.S., Gusev E.I.*

Fortelyzin in the treatment of minor acute ischemic stroke according to a subanalysis of the observational study FORPI registry	45
--	----

*Eliseeva D.D., Yusupova D.G., Abramova A.A., Zaytsev A.B., Zimin A.A.,
Girzhova I.N., Uitdehaag B.M.J., Boyko A.N., Zakharova M.N., Suponeva N.A.*

The Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version	54
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Golovkina D.A., Segal T.V., Litvin F.A.

A differentiated approach to the diagnosis and treatment of mental disorders in a patient with Ehlers-Danlos syndrome (clinical observation)	61
---	----

Golovacheva A.A., Tabeeva G.R.

Thoracalgia in neurological practice: issues regarding the optimization of patient management	68
---	----

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Treatment of patients with comorbid pain syndromes: an effective and safe approach	74
--	----

REVIEWS

Boyko A.N., Kukushkina A.D.

The hidden scale: the true contribution of primary progressive multiple sclerosis to overall disability statistics	79
--	----

Dorozhenok I.Yu., Jovic S., Koriakin D.A.

Sulpiride (Eglonil) in the treatment of somatoform and anxiety disorders. A review of the literature	85
--	----

Khrulev A.E., Vaneev I.N., Utkin O.V., Filatova E.N., Sheiko G.E., Belova A.N., Boyko A.N.

Human herpesvirus 6A and other risk factors for multiple sclerosis	93
--	----

Azimova Yu.E.

A focus on quality of life and a swift return to normal activities for migraine sufferers	101
---	-----

EXPERIMENTAL RESEARCH

Gromova O.A., Torshin I.Yu.

A comparative chemoreactome analysis of choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate molecules	108
--	-----



Клинико-радиологический алгоритм диагностики при остром вестибулярном синдроме

Замерград М.В.^{1,2,3}, Кулеш А.А.^{4,5}, Демин Д.А.^{4,6}

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского ДЗМ», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ⁵ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ⁶ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;
³Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11/6; ⁴Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;
⁵Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ⁶Россия, 108814, Москва, Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3

Острый вестибулярный синдром (ОВС) является частой причиной обращения за неотложной помощью. В реальной клинической практике пациенты с ОВС характеризуются высоким риском несвоевременной диагностики как инсульта, так и вестибулярного нейронита, что имеет негативные клинические последствия. Среди клинических признаков наибольшей ценностью обладают характеристики нистагма, результаты пробы Хальмаги и теста латеральной девиации глаз, а также постуральные функции и слух. К радиологическим признакам, облегчающим постановку диагноза, относятся радиологическая девиация глаз, кальцификация в проекции позвоночной или базилярной артерии, а также наличие стенозов или окклюзии данных артерий при проведении компьютерной томографии-ангиографии. Магнитно-резонансная томография головного мозга с тонкосрезовым диффузионно-взвешенным изображением является оптимальной модальностью для визуализации инфаркта головного мозга у пациентов с центральным ОВС. Улучшение качества дифференциальной диагностики при ОВС может быть достигнуто за счет использования комбинированного подхода, подразумевающего оценку наиболее информативных клинических и радиологических признаков.

Ключевые слова: головокружение; острый вестибулярный синдром; вестибулярный нейронит; инсульт.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для цитирования: Замерград М.В., Кулеш А.А., Демин Д.А. Клинико-радиологический алгоритм диагностики при остром вестибулярном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-24-10>

Clinical and radiological diagnostic algorithm for acute vestibular syndrome

Zamergrad M.V.^{1,2,3}, Kulesh A.A.^{4,5}, Demin D.A.^{4,6}

¹Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁴Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ⁵City Clinical Hospital Four, Perm; ⁶Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia;
³11/6, Yauzskaya St., Moscow 109240, Russia; ⁴26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;
⁵2, KIM St., Perm 614107, Russia; ⁶8/3, Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia

Acute vestibular syndrome (AVS) is a common reason for seeking emergency care. In real-world clinical practice, patients with AVS are at high risk of delayed diagnosis of both stroke and vestibular neuritis, which has adverse clinical consequences. Among the clinical signs, the most valuable are the characteristics of nystagmus, the results of the Halmagyi head impulse test and the test of ocular lateral deviation, as well as postural function and hearing. Radiological features that facilitate diagnosis include radiological eye deviation, calcification in the projection of the vertebral or basilar artery, and the presence of stenosis or occlusion of these arteries on computed tomography angiography. Magnetic resonance imaging of the brain with thin-slice diffusion-weighted imaging is the optimal modality for visualizing cerebral infarction in patients with central AVS. The quality of differential diagnosis in AVS can be improved by using a combined approach, which involves assessing the most informative clinical and radiological features.

Keywords: vertigo; acute vestibular syndrome; vestibular neuritis; stroke.

Contact: Maxim Valevich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):4–10

For citations: Zamergrad MV, Kulesh AA, Demin DA. Clinical and radiological diagnostic algorithm for acute vestibular syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-4-10>

Острый вестибулярный синдром (ОВС) — сочетание головокружения, тошноты/рвоты и неустойчивости. ОВС является частой причиной обращения за неотложной помощью. Так, по данным крупных многоцентровых исследований, около 4% всех госпитализаций приходится именно на это состояние [1]. ОВС может быть обусловлен совершенно разными по своей природе заболеваниями как центральных, так и периферических отделов нервной системы. При этом клинические проявления ОВС могут быть совершенно одинаковыми, не различаясь в зависимости от уровня поражения. В результате, например, потенциально жизнеугрожающий вертебробазилярный инсульт (ВБИ) с симптомами ОВС легко принять за периферическое вестибулярное расстройство, и наоборот, вместо доброкачественного заболевания периферического вестибулярного аппарата нередко ошибочно диагностируют цереброваскулярную патологию, неоправданно применяя реперфузионную терапию и «агрессивную» вторичную профилактику [2].

Дифференциальная диагностика центрального и периферического ОВС основывается на двух главных подходах: во-первых, на клинических признаках, к которым можно отнести анамнестические данные и результаты неврологического и нейровестибулярного обследования; во-вторых, на данных нейровизуализации. К сожалению, оба подхода несовершенны и сопряжены с многочисленными практическими сложностями и ошибками. Так, ВБИ может проявляться изолированным ОВС, в таком случае исследование неврологического статуса не выявит других очаговых неврологических симптомов и не поможет правильной диагностике; признаки, характерные для периферической вестибулопатии, могут сопровождать инсульт в стволе мозга, и тогда самое тщательное нейровестибулярное исследование не избавит от ошибочной диагностики периферического вестибулярного расстройства. Даже магнитно-резонансная томография (МРТ), на которую традиционно опираются как на высокоэффективный метод исключения острой церебральной патологии, в части случаев не способна обнаружить ВБИ в остром периоде болезни [3]. По-видимому, минимизировать ошибки в диагностике причин ОВС возможно, лишь сочетая различные клинические и нейровизуализационные методы, однако такая тактика сопряжена со значительными временными затратами, что крайне нежелательно в ситуации предполагаемого инсульта, когда терапевтическое окно крайне ограничено. Таким образом, будущее дифференциальной диагностики ОВС — в оптимизации

клинических и нейровизуализационных стратегий с выбором наиболее эффективных и одновременно максимально простых методов исследования, что и является целью настоящего обзора.

Современные клинические алгоритмы дифференциальной диагностики ОВС

Разработано и предложено несколько клинических алгоритмов дифференциальной диагностики ОВС. Среди них наиболее эффективными с точки зрения дифференциальной диагностики центрального и периферического ОВС считаются алгоритмы HINTS+ и STANDING.

Алгоритм HINTS+ (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew, Plus Hearing) подразумевает исследование нистагма, скрытого вертикального косоглазия в пробе с попеременным прикрыванием глаз пациента, проведение теста Хальмаги (тест импульсного поворота головы) и ориентировочную оценку слуха (шуршание пальцами ушной раковины). Исследование можно проводить как при помощи видеоочков (инструментальный алгоритм HINTS+), облегчающих анализ нистагма, так и без них (клинический алгоритм). Неблагоприятные признаки, выявляемые при проведении протокола HINTS+ и свидетельствующие в пользу центрального происхождения ОВС, перечислены в таблице [4].

Чувствительность протокола HINTS+ в отношении выявления центральной причины ОВС составляет 94% при специфичности 87% [5]. Результативность применения этого алгоритма напрямую зависит от наличия навыков нейровестибулярного тестирования у врача, проводящего исследование [6].

К основным недостаткам алгоритма HINTS+ можно отнести следующие. Во-первых, инфаркт в стволе мозга,

Признаки центрального происхождения ОВС в соответствии с протоколом HINTS+ Signs of central AVS origin according to the HINTS+ protocol

Признак	Комментарий
Центральный характер нистагма	Любой негоризонтальный (например, вертикальный, торсионный) или горизонтальный взор-индуцированный нистагм — при взгляде вправо «бьет» вправо, при взгляде влево «бьет» влево
Отрицательный тест Хальмаги	Указывает на сохранность вестибулоокулярного рефлекса и свидетельствует о мозжечковом происхождении головокружения
Скрытое вертикальное косоглазие	Характерно для повреждения отолитовых путей на уровне ствола мозга
Острое одностороннее снижение слуха	Если наблюдается на стороне нарушенного вестибулоокулярного рефлекса в тесте Хальмаги, то может указывать на инфаркт лабиринта вследствие окклюзии дистальной ветви передней нижней мозжечковой артерии или на инфаркт ствола мозга в области кохлеарных ядер

затрагивающий исключительно вестибулярные ядра на границе варолиева моста и продолговатого мозга, хоть и встречается достаточно редко, но, тем не менее, будет проявляться изолированным ОВС, имеющим все признаки периферического уровня поражения. Будут наблюдаться периферический нистагм, направленный контралатерально, положительный тест Хальмаги на стороне пораженного вестибулярного ядра и отсутствие скрытого вертикального косоглазия. Опора в такой ситуации исключительно на результаты алгоритма HINTS+ приведет к ошибочной диагностике периферического ОВС (вестибулярного нейронита). Во-вторых, инфаркт лабиринта также будет закономерно проявляться всеми признаками периферического ОВС, тогда как в его основе лежит окклюзия или стеноз передней нижней мозжечковой артерии, кровоснабжающей в том числе обширные зоны ствола мозга и мозжечка. Известно, что изолированные кохлеовестибулярные расстройства нередко предшествуют классическому инфаркту в бассейне передней нижней мозжечковой артерии [7]. Казалось бы, наличие в структуре алгоритма HINTS+ такого неблагоприятного признака, как острая тугоухость, ипсилатеральная периферическому ОВС, должно избавить от ошибок. Однако это в свою очередь может привести к гипердиагностике цереброваскулярных заболеваний, когда серозный лабиринтит или болезнь Меньера, встречающиеся намного чаще инфарктов лабиринта, будут ошибочно восприниматься как сосудистое кохлеовестибулярное расстройство. В-третьих, впервые возникший приступ мигрень-ассоциированного головокружения (одна из наиболее распространенных причин ОВС), в соответствии с алгоритмом HINTS+, будет справедливо отнесен к центральному ОВС и, следовательно, во многих случаях расценен как проявление инфаркта мозга.

Алгоритм STANDING (SponTaneous and positional nystagmus, the evaluation of the Nystagmus Direction, the head Impulse test, and the evaluation of equilibrium) подразумевает анализ нистагма, теста Хальмаги и степени постуральной неустойчивости [8]. К неблагоприятным признакам, характерным для центрального ОВС, относят:

- центральный характер нистагма;
- отрицательный тест Хальмаги;
- тяжелую степень атаксии, при которой пациент не может стоять или даже сидеть без посторонней помощи.

Чувствительность этого алгоритма, по данным его авторов, составляет 95%, специфичность — 87%. К сожалению, он не лишен тех же недостатков, которые присущи алгоритму HINTS+.

Не дает гарантий эффективной дифференциальной диагностики инсульта и периферических вестибулопатий и использование различных шкал. Чувствительность и специфичность таких инструментов, как ABCD2 и TRiAge+, оказались ниже, чем у описанных алгоритмов, что точно не позволяет использовать их в рутинной клинической практике в качестве единственного способа дифференциальной диагностики [9].

Перспективным выглядело использование комбинации различных дифференциально-диагностических алгоритмов. Так, в ходе специального исследования [10] оценивалось сочетание HINTS+, STANDING и распределе-

ния пациентов по группам в зависимости от триггеров и повторяемости эпизодов головокружения (TiTrATE). Оказалось, что чувствительность такого протокола составляет 90%, специфичность — 58%, а точность — 63%, что примерно соответствует таковым у алгоритмов HINTS+ и STANDING. Кроме того, при применении комбинированного алгоритма отмечается гипердиагностика инсульта, особенно в отношении пациентов с вестибулярной мигренью, а время, затрачиваемое на обследование, заметно увеличивается.

Еще одним направлением повышения эффективности дифференциальной диагностики могло быть использование вышеописанных алгоритмов вместе с дополнительными признаками, повышающими вероятность повреждения ствола мозга. Так, симптом латеральной девиации глаз специфичен для стволового уровня поражения и, возможно, помогает не ошибиться в дифференциальной диагностике инсульта с избирательным поражением вестибулярных ядер (обычно при латеральном медуллярном инфаркте) и вестибулярного нейронита [11]. Однако чувствительность этого симптома низкая, что заметно ограничивает его ценность.

Таким образом, клинические алгоритмы и шкалы, хотя и, вне всякого сомнения, остаются важным компонентом дифференциальной диагностики центрального и периферического ОВС, не могут гарантировать отсутствия ошибок, а их выполнение требует от врачей приемных отделений стационаров специальной подготовки и опыта.

Современные методы нейровизуализации при ОВС

Несмотря на то что клиническая диагностика имеет ключевое значение в дифференциации периферического и центрального головокружения, нейровизуализация также может предоставить ряд полезных подсказок. При этом бесконтрастная компьютерная томография (КТ) головного мозга, которая обычно служит методикой первичной визуализации, малоинформативна. Ее возможности при остром головокружении, как правило, ограничены визуализацией cerebellарного кровоизлияния, а также больших сформированных инфарктов мозжечка (обычно в бассейне задней нижней или верхней мозжечковой артерии). У большинства пациентов, поступающих в стационар в первые часы заболевания, КТ не позволяет ни подтвердить, ни исключить сосудистый генез головокружения, что указывает на чрезвычайно низкую чувствительность метода при ОВС — 29% [12]. Несколько повысить информативность бесконтрастной КТ может анализ дополнительных (по отношению к визуализации инфаркта головного мозга) радиологических признаков — кальцификации артерий и девиации глаз. При инфаркте ствола головного мозга кальцификаты артерий вертебробазилярного бассейна наблюдаются у 42% пациентов [13], и их наличие умеренно коррелирует со степенью стеноза [14]. Данный факт указывает на важную роль атеросклероза в развитии ВБИ. При латеральном медуллярном инфаркте, который в дебюте часто проявляется изолированным головокружением, особое этиологическое значение имеет интракраниальный атеросклероз, а именно — поражение IV сегмента позвоночной артерии, коррелятом которого может выступать кальцификация [15] (рис. 1).

Содружественная горизонтальная радиологическая девиация глаз (отклонение глазных яблок от назоокипитальной оси на 20° и более) может наблюдаться при различных вариантах инсульта, в том числе при поражении полушарий головного мозга, ствола и мозжечка [16], однако наиболее характерна для латерального медуллярного инфаркта (Radiographic Ocular Lateral Deviation, RadOLD) [17]. При этом данный радиологический феномен также характерен для вестибулярного нейронита (Vestibular Eye Sign), что не позволяет использовать его как единственный дифференциально-диагностический критерий [18]. Тем не менее наличие у пациентов с радиологической девиацией глаз на КТ другого важного клинического маркера центрального поражения — выраженной туловищной атаксии — существенно облегчает постановку диагноза [19].

Методикой, которая существенно повышает информативность КТ при остром головокружении, является

КТ-ангиография. Идея ее применения заключается в том, что обнаружение стеноза или окклюзии артерий вертебробазилярного бассейна повышает вероятность центрального генеза вестибулярного синдрома — ВБИ [20]. Более того, КТ-ангиография позволяет точно верифицировать патологический процесс, его выраженность, что имеет значение для выбора реперфузионной тактики и метода вторичной профилактики. При этом КТ-ангиографию не следует выполнять всем пациентам с острым головокружением, так как диагностическая польза имеется только при центральном ОВС. Исключением является подозрение на инфаркт лабиринта, который проявляется периферическим ОВС, — в данной ситуации КТ-ангиография важна для поиска стеноза базилярной артерии, от которой обычно отходит передняя нижняя мозжечковая артерия [21]. У пациентов молодого возраста КТ-ангиография позволяет верифицировать диссекцию

позвоночной артерии как причину головокружения, что особенно важно при наличии головной (или шейной) боли, которая также характерна для вестибулярной мигрени. К признакам диссекции позвоночной артерии при проведении КТ-ангиографии относятся симптомы «струны» (продолгованный равномерный стеноз), «эксцентрической мишени» (коррелируют интрамуральной гематомы на уровне V_{I-II}), «кожуры арахиса» (коррелируют интрамуральной гематомы на уровне V_{III}); в ряде случаев может наблюдаться пролабирование тромба в сегмент V_{IV} [22].

МРТ также имеет ограниченную точность в диагностике «сосудистого головокружения»: у 4% пациентов с ВБИ и головокружением отсутствует очаг на первичном диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ). Часто ДВИ-негативными являются очаги в латеральных отделах продолговатого мозга [23], что объясняется медленным формированием МРТ-картины данного инфаркта [24]. Повышение точности диагностики возможно путем использования тонкосрезового ДВИ и коронарной проекции [25]. Однако это исследование пока редко бывает доступным, особенно в условиях приемного отделения стационара неотложной помощи. Проведение МРТ в режиме T1 Fat Sat может быть необходимо для выявления гиперинтенсивной интрамуральной гематомы при диссекции [22]. Первичная визуализация при помощи тонкосрезовой МРТ в сравнении с использованием протокола «КТ + КТ-ангиография» позволяет в пять раз чаще получать значимую в отношении диагностики

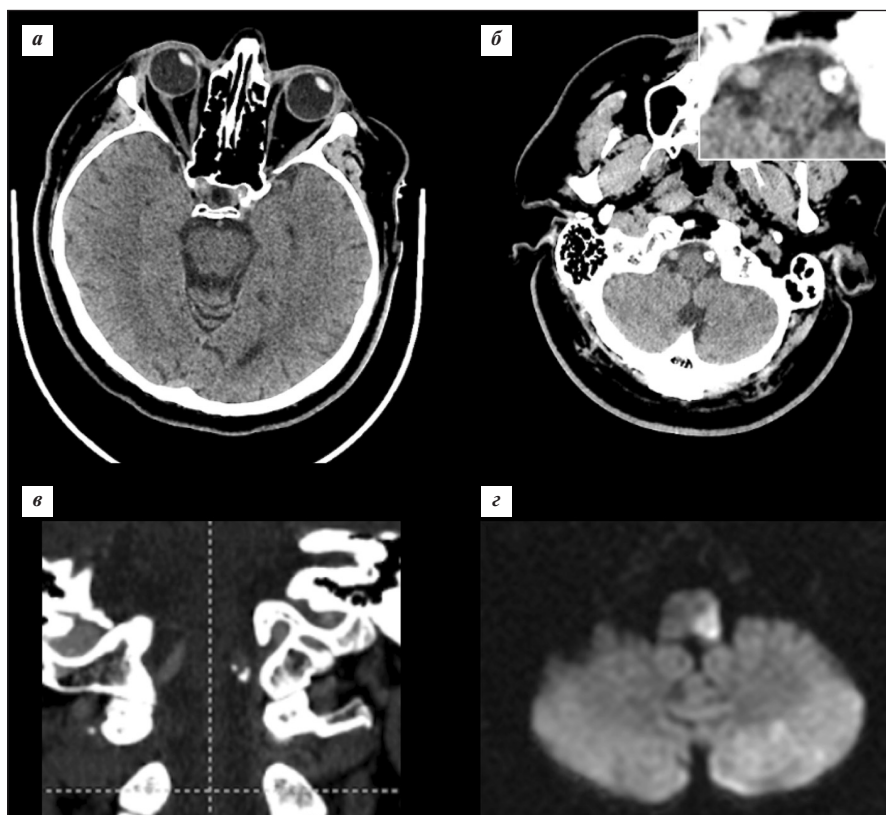


Рис. 1. Примеры радиологических феноменов, имеющих ценность в определении характера ОВС.

a — девиация глазных яблок влево на КТ головного мозга; *б* — кальцификат в проекции сегмента V_{IV} левой позвоночной артерии на КТ; *в* — отсутствие контрастирования (тромбоз) сегмента V_{IV} левой позвоночной артерии на КТ-ангиографии (коронарная проекция); *г* — инфаркт дорсолатеральных отделов продолговатого мозга на диффузионно-взвешенном изображении МРТ у того же пациента

Fig. 1. Examples of radiological phenomena that are useful in determining the nature of AVS.

a — left deviation of the eyeballs on CT of the brain; of the eyeballs on a brain CT scan; *б* — calcification of the V_{IV} segment of the left vertebral artery on a CT scan; *в* — lack of contrast enhancement (thrombosis) of the V_{IV} segment of the left vertebral artery on CT angiography (coronary projection); *г* — infarction of the dorsolateral regions of the medulla oblongata on a diffusion-weighted MRI image in the same patient

и лечения информацию [26], что делает МРТ методом выбора при центральном ОВС [27]. Сфокусированный МРТ-протокол при центральном ОВС должен включать ДВИ с толщиной среза 2–3 мм в коронарной и аксиальной плоскостях, аксиальные FLAIR и SWI (AN), а также бесконтрастную МР-ангиографию; при необходимости можно дополнять его МР-перфузией [28]. Особую ценность МРТ (сканирование через 4 ч после внутривенного введения контрастного препарата) имеет в визуализации инфаркта лабиринта при инсульте в бассейне передней нижней мозжечковой артерии [29].

Таким образом, принимая во внимание вышеописанные особенности клинического и нейровизуализаци-

онного обследования пациентов с ОВС, комбинированный алгоритм может выглядеть следующим образом (рис. 2).

Заключение

Улучшение качества дифференциальной диагностики при ОВС может быть достигнуто за счет использования комбинированного подхода, подразумевающего оценку наиболее информативных клинических и радиологических признаков. Среди клинических признаков наибольшей ценностью обладают характеристики нистагма, результаты пробы Хальмаги и теста латеральной девиации глаз, а также постуральные функции и слух. К радиологическим призна-

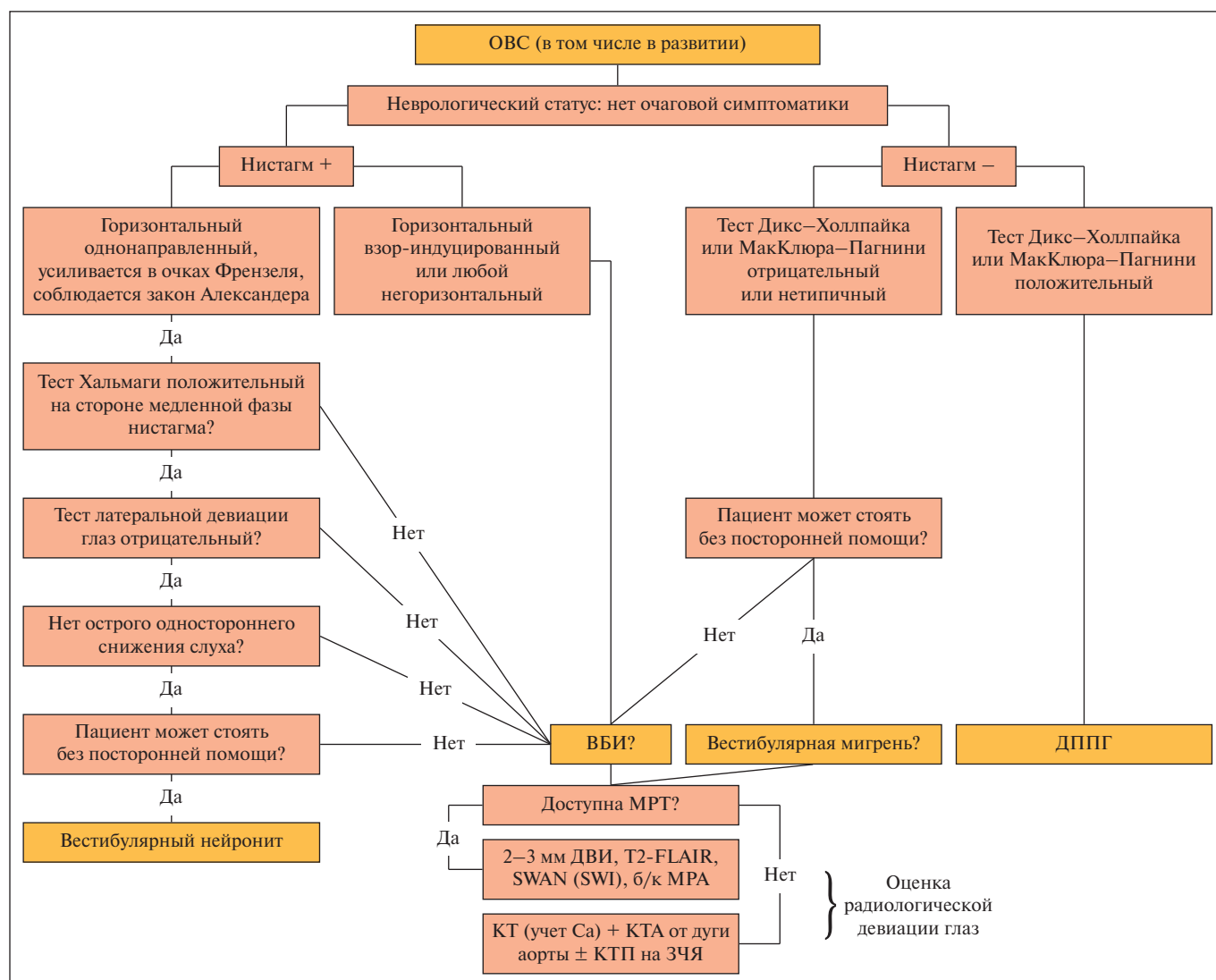


Рис. 2. Клинико-радиологический алгоритм диагностики ОВС.

При сохраняющихся сомнениях и/или трудности интерпретации клинических данных целесообразно провести нейровизуализацию, как при подозрении на инсульт.

ДППГ — доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; б/к МРА — бесконтрастная МР-ангиография; Са — кальцификация артерий; КТА — КТ-ангиография; КТП — КТ-перфузия; ЗЧЯ — задняя черепная ямка

Fig. 2. Clinical and radiological diagnostic algorithm for AVS.

If doubts persist and/or there are difficulties in interpreting the clinical data, it is advisable to perform neuroimaging, as in cases of suspected stroke

кам, облегчающим постановку диагноза, относятся радиологическая девиация глаз, кальцификация в проекции позвоночной или базилярной артерии, а также наличие стенозов или окклюзии данных артерий при проведении КТ-ангиографии. МРТ головного мозга с тонкосрезовым ДВИ является оптимальной модальностью для визуализации ин-

фаркта головного мозга у пациентов с центральным ОВС. Эффективное внедрение данного подхода в клиническую практику подразумевает совершенствование знаний и навыков врачей-неврологов, оказывающих экстренную помощь, в вопросах отовестибулярного обследования и интерпретации данных нейровизуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1329-40. doi: 10.4065/82.11.1329
2. Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
3. Kulesh AA, Dyomin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian Neurological Journal.* 2021;26(4):50-9 (In Russ.). doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
3. Newman-Toker DE, Della Santina CC, Blitz AM. Vertigo and hearing loss. *Handb Clin Neurol.* 2016;136:905-21. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00046-6
4. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med.* 2013 Oct;20(10):986-96. doi: 10.1111/acem.12223
5. Gottlieb M, Peksa GD, Carlson JN. Head impulse, nystagmus, and test of skew examination for diagnosing central causes of acute vestibular syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 2;11(11):CD015089. doi: 10.1002/14651858.CD015089.pub2
6. Dmitriev C, Regis A, Bodunde O, et al. Diagnostic Accuracy of the HINTS Exam in an Emergency Department: A Retrospective Chart Review. *Acad Emerg Med.* 2021 Apr;28(4):387-93. doi: 10.1111/acem.14171
7. Lee H. Audiovestibular loss in anterior inferior cerebellar artery territory infarction: a window to early detection? *J Neurol Sci.* 2012 Feb 15;313(1-2):153-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.039
8. Vanni S, Pecci R, Edlow JA, et al. Differential Diagnosis of Vertigo in the Emergency Department: A Prospective Validation Study of the STANDING Algorithm. *Front Neurol.* 2017 Nov 7;8:590. doi: 10.3389/fneur.2017.00590
9. Martinez C, Wang Z, Zalazar G, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of a Graded Gait and Truncal Instability Rating in Acutely Dizzy and Ataxic Patients. *Cerebellum.* 2024 Dec;23(6):2244-56. doi: 10.1007/s12311-024-01718-6. Erratum in: *Cerebellum.* 2024 Dec;23(6):2257. doi: 10.1007/s12311-024-01724-8
10. Cortese E, Rochelle P, Patel F, et al. Integrated diagnostic algorithm for acute vertigo combining TiTrATE, STANDING, and HINTS: a validation study in the emergency department. *Sci Rep.* 2025 Jul 14;15(1):25403. doi: 10.1038/s41598-025-11007-9
11. Kattah JC, Badhian S, Pula JH, et al. Ocular lateral deviation with brief removal of visual fixation differentiates central from peripheral vestibular syndrome. *J Neurol.* 2020 Dec;267(12):3763-72. doi: 10.1007/s00415-020-10100-5
12. Shah VP, Oliveira J E Silva L, et al. Diagnostic accuracy of neuroimaging in emergency department patients with acute vertigo or dizziness: A systematic review and meta-analysis for the guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2023 May;30(5):517-30. doi: 10.1111/acem.14561
13. Gökcal E, Niftaliyev E, Özdemir T, et al. The association of vertebrobasilar calcification with etiological subtypes, stroke recurrence and outcome in acute brainstem ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol.* 2018 Mar;52(2):188-93. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.09.010
14. Hiremath SB, Erdenebold UE, Kontolemos M, et al. Association between vascular calcification in intracranial vertebrobasilar circulation and luminal stenosis. *Neuroradiology.* 2022 Dec;64(12):2285-93. doi: 10.1007/s00234-022-02974-1
15. Кулеш АА, Демин ДА. Синдром Валленберга—Захарченко в неотложной ангионеврологии. *Consilium Medicum.* 2024;26(11):711-8. doi: 10.26442/20751753.2024.11.203020
15. Kulesh AA, Demin DA. Wallenberg—Zakharchenko syndrome in vascular neurology emergency care: A review. *Consilium Medicum.* 2024;26(11):711-8 (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2024.11.203020
16. Badhian S, Samaha E, Newman-Toker DE, et al. Radiographic Horizontal Conjugate Gaze Deviation: Clinical Correlates. *Neurol Clin Pract.* 2025 Feb;15(1):e200375. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200375
17. Teufel J, Strupp M, Linn J, et al. Conjugate Eye Deviation in Unilateral Lateral Medullary Infarction. *J Clin Neurol.* 2019 Apr;15(2):228-34. doi: 10.3988/jcn.2019.15.2.228
18. Farhat R, Awad AA, Shaheen WA, et al. The “Vestibular Eye Sign” — “VES”: a new radiological sign of vestibular neuronitis can help to determine the affected vestibule and support the diagnosis. *J Neurol.* 2023 Sep;270(9):4360-7. doi: 10.1007/s00415-023-11771-6
19. Spiegelberg M, Morel C, Beer JH, et al. Ocular Lateral Deviation in Severe Gait Imbalance Pointing to Lateral Medullary Stroke. *Neurohospitalist.* 2021 Oct;11(4):375-6. doi: 10.1177/19418744211000953
20. Kim JS, Newman-Toker DE, Kerber KA, et al. Vascular vertigo and dizziness: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2022;32(3):205-22. doi: 10.3233/VES-210169
21. Du EH, Tenenbaum MN, Bhadelia RA, et al. Major radiological outcomes of CTA head and neck performed for dizziness in a major academic Emergency Department. *Neuroradiol J.* 2023 Jun;36(3):259-66. doi: 10.1177/19714009221124304
22. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Цервикальная диссекция в экстренной неврологии: алгоритмы диагностики и лечения. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(4):86-96. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96
22. Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cervical dissection in emergency neurology: diagnostic and treatment algorithms. *Russian Neurological Journal.* 2022;27(4):86-96 (In Russ.). doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96
23. Choi JH, Oh EH, Park MG, et al. Early MRI-negative posterior circulation stroke presenting as acute dizziness. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2993-3000. doi: 10.1007/s00415-018-9097-z
24. Axer H, Grässel D, Brämer D, et al. Time course of diffusion imaging in acute brainstem infarcts. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Oct;26(4):905-12. doi: 10.1002/jmri.21088
25. Lozano RJ, Shareef F, Neupane A, et al. Detectability of acute ischemic stroke with thin (3 mm) axial versus thin (3 mm) coronal diffusion-weighted imaging in patients presenting to the emergency department with acute dizziness. *Emerg Radiol.* 2025 Apr;32(2):225-31. doi: 10.1007/s10140-025-02327-4
26. Tu LH, Navaratnam D, Melnick ER, et al. CT With CTA Versus MRI in Patients Presenting to the Emergency Department With Dizziness: Analysis Using Propensity Score Matching. *AJR Am J Roentgenol.* 2023 Dec;221(6):836-45. doi: 10.2214/AJR.23.29617

27. Tu LH, Melnick E, Venkatesh AK, et al. Cost-Effectiveness of CT, CTA, MRI, and Specialized MRI for Evaluation of Patients Presenting to the Emergency Department With Dizziness. *AJR Am J Roentgenol.* 2024 Feb;222(2):e2330060. doi: 10.2214/AJR.23.30060
28. Shareef F, Tu L, Neupane A, et al. Diagnostic yield of an abbreviated MRI protocol in the evaluation of dizziness in the emergency department, a single institutional experience. *Emerg Radiol.* 2025 Aug;32(4):559-68. doi: 10.1007/s10140-025-02349-y
29. Монак АА, Кайлева НА, Кулеш АА и др. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76
- Монак АА, Кайлева НА, Кулеш АА, 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

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
26.12.2025 / 03.03.2026 / 04.03.2026

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.

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование (с имитацией метода)



Бордовский С.П.¹, Андреев С.С.², Муртазина Р.Т.¹, Меинова Т.О.¹,
Таранова А.Д.¹, Зинченко О.О.², Шевцова К.В.¹, Парфенов В.А.¹

¹Кафедра 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; ²Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 101000, Москва, Кривоколенный пер., 3

Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ) первичной моторной коры обсуждается как дополнение к терапии при болезни Паркинсона (БП). Эффективность ТСПТ при БП остается дискуссионной, нет данных по оценке эффективности и безопасности ТСПТ при БП в нашей стране.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность курсовой анодной ТСПТ первичной моторной коры в составе комплексной терапии у пациентов с БП II–III стадии по Хен и Яру, включая влияние на моторные, когнитивные и аффективные симптомы, а также безопасность и переносимость метода.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 46 пациентов с идиопатической БП (25 мужчин и 21 женщина; средний возраст — $63,9 \pm 11,2$ года). Основная группа ($n=24$) получала 10 сеансов анодной ТСПТ области М1 (2 мА, 20 мин, ежедневно, 2 нед), контрольная группа ($n=22$) — имитационную стимуляцию (SHAM). До и после курса оценивали следующие показатели: моторные (Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона — УШОБП; Шкала повседневной активности — Activity of Daily Living, ADL), когнитивные (Монреальская шкала когнитивной оценки — Montreal cognitive assessment, MoCA; батарея лобной дисфункции — БЛД; тесты прохождения пути, части А и В — Trail Making Test, TMT-A, TMT-B; индекс чувствительности к подсказкам теста свободного припоминания с выборочными подсказками — ИЧП) и аффективные (шкала апатии Starkstein; Гериатрическая шкала депрессии — ГШД; Шкала тревоги Спилбергера–Ханина — State-Trait Anxiety Inventory, STAI).

Результаты. После коррекции на ковариаты статистически значимое межгрупповое преимущество активной ТСПТ выявлено по 8 из 11 оцененных показателей: УШОБП-III ($d=-0,49$; $p<0,01$), ADL ($d=-0,59$; $p=0,016$), апатии ($d=-1,07$; $p<0,01$), депрессии по ГШД ($d=-0,63$; $p=0,013$), личностной тревожности по STAI ($d=-0,67$; $p=0,018$), ситуативной тревожности по STAI ($d=-0,58$; $p=0,041$), TMT-A ($d=-1,00$; $p=0,025$) и MoCA ($d=0,52$; $p=0,024$). Наиболее выраженные эффекты отмечены в отношении апатии и TMT-A. Для TMT-B ($d=-0,39$; $p=0,188$), БЛД ($d=-0,25$; $p=0,095$) и ИЧП ($d=0,34$; $p=0,29$) статистически значимых межгрупповых различий после коррекции не получено. Серьезных нежелательных явлений за весь период исследования не зарегистрировано.

Заключение. Курсовая анодная ТСПТ первичной моторной коры имеет высокий профиль безопасности и может рассматриваться как дополнительный метод комплексной реабилитации пациентов с БП II–III стадии, оказывая наиболее выраженный эффект в аффективном домене и по показателю скорости когнитивной обработки.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; транскраниальная стимуляция постоянным током; нейромодуляция; когнитивные нарушения; апатия; депрессия; тревожность, УШОБП.

Контакты: Сергей Петрович Бордовский; sbordoche@gmail.com

Для цитирования: Бордовский С.П., Андреев С.С., Муртазина Р.Т., Меинова Т.О., Таранова А.Д., Зинченко О.О., Шевцова К.В., Парфенов В.А. Транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование (с имитацией метода). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-11-18>

Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: a randomized controlled trial (with a sham control)
Bordovsky S.P.¹, Andreev S.S.², Murtazina R.T.¹, Meinova T.O.¹, Taranova A.D.¹, Zinchenko O.O.², Shevtsova K.V.¹, Parfenov V.A.¹

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; ²Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²3, Krivokolenniy Lane, Moscow 101000, Russia

Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex is being discussed as an adjunct to therapy for Parkinson's disease (PD). The effectiveness of tDCS in PD remains controversial, and there are no data evaluating the efficacy and safety of tDCS in PD in our country.

Objective: to evaluate the clinical efficacy of a course of anodal tDCS applied to the primary motor cortex as part of a comprehensive treatment regimen for patients with stage II–III PD according to the Hoehn and Yahr scale, including its effects on motor, cognitive and affective symptoms, as well as the safety and tolerability of the method.

Material and methods. A prospective, randomised, controlled trial was conducted involving 46 patients with idiopathic PD (25 men and 21 women; mean age 63.9 ± 11.2 years). The main group ($n=24$) received 10 sessions of anodal tDCS to the M1 region (2 mA, 20 min, daily, for 2 weeks), whilst the control group ($n=22$) received sham stimulation. The following parameters were assessed before and after the course: motor (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS; Activity of Daily Living – ADL), cognitive (Montreal Cognitive Assessment – MoCA; Frontal Assessment Battery – FAB; Trail Making Test, Parts A and B – TMT-A, TMT-B; Cue Sensitivity Index of the free recall test with selective cues – CSI) and affective (Starkstein Apathy Scale; Geriatric Depression Scale – GDS; State-Trait Anxiety Inventory – STAI).

Results. After covariate adjustment, a statistically significant between-group advantage of active tDCS was found for 8 of 11 assessed outcomes: UPDRS-III ($d=-0.49$; $p<0.01$), ADL ($d=-0.59$; $p=0.016$), apathy ($d=-1.07$; $p<0.01$), depression according to GDS ($d=-0.63$; $p=0.013$), trait anxiety according to STAI ($d=-0.67$; $p=0.018$), state anxiety according to STAI ($d=-0.58$; $p=0.041$), TMT-A ($d=-1.00$; $p=0.025$), and MoCA ($d=0.52$; $p=0.024$). The most pronounced effects were observed for apathy and TMT-A. No statistically significant between-group differences after adjustment were found for TMT-B ($d=-0.39$; $p=0.188$), FAB ($d=-0.25$; $p=0.095$), and CSI ($d=0.34$; $p=0.29$). No serious adverse events were recorded throughout the study period.

Conclusion. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex has a high safety profile and may be considered as an adjunctive method in the comprehensive rehabilitation of patients with stage II–III PD, with the most pronounced effects observed in the affective domain and in terms of cognitive processing speed.

Keywords: Parkinson's disease; transcranial direct current stimulation; tDCS; neuromodulation; cognitive impairment; apathy; depression; anxiety; UPDRS.

Contact: Sergey Petrovich Bordovsky; sbordoche@gmail.com

For citations: Bordovsky SP, Andreev SS, Murtazina RT, Meinova TO, Taranova AD, Zinchenko OO, Shevtsova KV, Parfenov VA. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: a randomized controlled trial (with a sham control). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-11-18>

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, частота которого неуклонно возрастает по мере старения населения. По данным исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease, GBD), к 2021 г. число пациентов с БП в мире превысило 11,8 млн, а к 2050 г. прогнозируется увеличение до значений свыше 25 млн человек [1, 2]. В России распространенность оценивается в 210–220 тыс. пациентов [3, 4]. Заболевание проявляется не только кардинальными двигательными симптомами (брадикинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость), но и широким спектром немоторных нарушений – когнитивных, аффективных, вегетативных, расстройств сна. Именно немоторные проявления нередко определяют субъективную тяжесть заболевания и снижают качество жизни пациентов в меньшей степени, чем двигательный дефицит [5].

Современная базисная терапия БП основана на дофаминергической коррекции и со временем сопровождается моторными осложнениями (флюктуации, дискинезии), при этом слабо влияя на немоторные симптомы [6]. Аффективные нарушения – апатия, тревожность, депрессия – ассоциированы со снижением приверженности реабилитации и ухудшением функциональной независимости [5, 7]. Когнитивные расстройства, выявляемые почти у половины пациентов уже на ранних стадиях, ограничивают социальную адаптацию и плохо поддаются фармакотерапии [8].

Современные нейрофизиологические данные свидетельствуют о том, что БП представляет собой расстройство интегрированной соматоконгнитивной сети действия (soma-to-cognitive action network, SCAN), объединяющей моторные, вегетативные и когнитивно-аффективные компоненты [9]. Патологическая гиперсвязанность этой сети с подкорковыми структурами коррелирует с тяжестью как моторных, так и немоторных симптомов, а ее нормализация является общим признаком успешных терапевтических вмешательств [10]. Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ; transcranial direct current stimulation, tDCS), способная модулировать распределенные нейронные сети через корковые узлы, приобретает особый интерес в контексте БП [11].

ТСПТ представляет собой воздействие слабым постоянным электрическим током (1–2 мА) через электроды на поверхности головы. Анодная стимуляция приводит к деполяризации мембран нейронов и повышению возбудимости коры, модулируя синаптическую пластичность без непосредственной генерации потенциалов действия [12]. Метод характеризуется благоприятным профилем безопасности: серьезные побочные эффекты не описаны, а легкие ощущения (покалывание, кратковременная эритема, низкоинтенсивная головная боль) носят преходящий характер [13].

Ряд систематических обзоров и метаанализов указывают на положительное влияние ТСПТ на параметры походки, управляющие функции и аффективные симптомы

[14–17], тогда как другие работы не демонстрируют убедительных доказательств улучшения моторного домена в целом [18]. Расхождения объясняются гетерогенностью протоколов стимуляции (различие мишеней, числа сеансов, характеристик выборок) [19]. Большинство работ выполнены зарубежными авторами; в российской научной литературе комплексные рандомизированные исследования по ТСПТ при БП остаются единичными, статьи носят преимущественно обзорный характер [20, 21].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность курсовой анодной ТСПТ первичной моторной коры в составе комплексной терапии пациентов с БП II–III стадии по Хен и Яру, включая влияние на моторные, когнитивные и аффективные симптомы, а также безопасность и переносимость метода.

Материал и методы. Дизайн исследования. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами. Пациенты распределены методом простой рандомизации (таблица случайных чисел) в основную группу (активная ТСПТ) и группу сравнения (имитационная стимуляция, SHAM). Исследователи, оценивающие результаты лечения, не были осведомлены о принадлежности пациента к группе (одинарное ослепление).

Пациенты. В исследование включены 54 пациента с идиопатической БП, наблюдавшихся в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в 2023–2025 гг. В финальный анализ вошли 46 пациентов (основная группа — $n=24$, группа сравнения — $n=22$). Причины исключения восьми пациентов (четыре человека из основной группы, четыре — из группы сравнения) — добровольный выход из исследования и изменение схемы лекарственной терапии в период проведения курса ($n=3$).

Критерии включения: диагноз идиопатической БП, стадия II–III по модифицированной шкале Хен и Яра, стабильная фаза заболевания на фоне оптимальной медикаментозной терапии не менее 4 нед до включения, отсутствие деменции, способность понимать суть процедуры и предоставить информированное согласие.

Критерии не включения: атипичный паркинсонизм, эпилепсия или судорожные приступы в анамнезе, наличие имплантированных нейростимуляторов или металлических инородных тел в черепе, клинически значимые сердечно-сосудистые или психические заболевания.

Протокол стимуляции. В основной группе применялась анодная ТСПТ с использованием системы tES4me (ООО «Медицинские компьютерные системы», Зеленоград, Россия), поддерживающей режим постоянного тока. Анодный электрод (диаметр 22 мм, площадь ~ 380 мм², Ag/AgCl, смоченный физиологическим раствором) размещали над первичной моторной корой (M1) контралатерально стороне преобладания двигательных симптомов (область C3 или C4 по международной системе «10–20»). Катодный электрод аналогичного размера устанавливали на контралатеральную лобно-орбитальную область (Fp2 или Fp1). Параметры стимуляции: сила тока — 2 мА, продолжительность сеанса — 20 мин, курс — 10 сеансов (5 раз в неделю, 2 нед). Пациенты находились в положении сидя, в бодрствующем расслабленном состоянии. Контролировали отсутствие раздражения кожи под электродами и общее самочувствие.

В группе имитации электроды размещали идентично. Силу тока плавно повышали до 2 мА, но через 30 с стимуляцию автоматически прекращали (ток не подавался до конца 20-минутной сессии). Данная методика имитации воспроизводит кратковременные ощущения покалывания, обеспечивая «слепоту» пациентов в отношении типа стимуляции.

Клинико-нейропсихологическая оценка проводилась дважды: до начала курса стимуляции (визит 1, базовое обследование) и через 1–3 дня после завершения последней процедуры (визит 2, повторное обследование). Все тестирования выполняли в утренние часы, в состоянии медикаментозного «включения» (через 1–2 ч после утреннего приема леводопы).

Моторный домен: Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП, раздел III — моторные функции, 27 пунктов); шкала повседневной активности (Activity of Daily Living, ADL).

Когнитивный домен: Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; эквивалентные версии на двух визитах для минимизации эффекта обучения); батарея лобной дисфункции (БЛД); тесты прохождения пути частей А и В (Trail Making Test, TMT-A, TMT-B; регистрировали время выполнения в секундах); индекс чувствительности к подсказкам (ИЧП) теста свободного припоминания с выборочными подсказками (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT).

Аффективный домен: Гериатрическая шкала депрессии (ГШД-15); шкала тревоги Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI; ситуативная тревожность — СТ, личностная тревожность — ЛТ); шкала апатии Starkstein (14 пунктов, шкала Ликерта 0–3) [22].

Безопасность и переносимость: ежедневный структурированный опрос пациентов на предмет нежелательных явлений (головная боль, головокружение, раздражение кожи, фосфены, дискомфорт, изменения самочувствия).

Статистический анализ. Количественные показатели проверяли на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка). Исходную сравнимость групп оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок (при ненормальном распределении — U-критерия Манна–Уитни), качественных признаков — критерия χ^2 . Внутригрупповые изменения «до–после» оценивали с помощью парного t-критерия или робастного модифицированного критерия Yuen с перестановками. Основной аналитической моделью стали линейные модели смешанных эффектов (Linear Mixed Effects, LME, библиотека lme4) с фиксированными факторами «группа» и «время», их взаимодействием и ковариатами (возраст и длительность заболевания). Ключевой метрикой эффективности вмешательства являлась скорректированная межгрупповая разница изменений. Дополнительно рассчитывали стандартизированный размер эффекта (Cohen's d). Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$. Обработку данных проводили в программном пакете R (версия 4.2); графическое представление — в среде GraphPad Prism 9.

Характеристика выборки. Среди 46 пациентов финального анализа было 25 (54,3%) мужчин и 21 (45,7%) женщина. Средний возраст — $63,9 \pm 11,2$ года (от 45 до 78 лет), средняя длительность заболевания — $5,9 \pm 3,8$ года. Боль-

шинство пациентов соответствовали II (43%) или III (39%) стадии по Хен и Яру. Все находились на стабильной медикаментозной терапии (100% — леводопа, 65% — агонисты дофаминовых рецепторов, 52% — ингибитор МАО-В). Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, когнитивным и аффективным показателям. Статистически значимые исходные различия зарегистрированы по УШОБП-III ($p=0,035$), ADL ($p=0,016$) и ИЧП ($p=0,02$): пациенты основной группы имели менее выраженный моторный дефицит и лучший функциональный статус. Эти различия учтены при анализе с использованием LME.

Этические аспекты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (протокол № 09-23 от 18.05.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Результаты. Динамика моторных, когнитивных и аффективных показателей отражена в табл. 2.

Динамика моторных показателей. В основной группе суммарный балл УШОБП-III снизился с $25,2 \pm 12,9$ до $17,9 \pm 14,5$ (медиана — с 25 [17; 32] до 15,5 [7,5; 24]; среднее изменение -7,3 балла; $p<0,01$). В группе сравнения динамика была минимальной: с $35,3 \pm 19,7$ до $34,7 \pm 20,3$ (медиана — с 34 [22; 48] до 31,5 [21; 48]; -1,1 балла; $p=0,226$). Межгруп-

повая разница изменений статистически значима ($p<0,01$). По шкале ADL средний балл в основной группе снизился с $8,1 \pm 4,5$ до $5,8 \pm 2,9$ (-2,1 балла; $p<0,01$); в группе сравнения изменений не наблюдалось ($p=0,818$). Межгрупповая разница по ADL не достигла статистической значимости ($p=0,059$).

Динамика когнитивных показателей. Наиболее выраженная динамика выявлена по тестам ТМТ. В основной группе время выполнения ТМТ-А сократилось с $54,7 \pm 31,0$ до $44,3 \pm 22,5$ с (-8,9 с; $p<0,01$), ТМТ-В — с $129,3 \pm 48,8$ до $109,6 \pm 46,6$ с (-19,7 с; $p<0,01$). В группе сравнения изменения по ТМТ-А ($p=0,097$) и ТМТ-В ($p=0,356$) были статистически не значимы. Межгрупповые различия изменений значимы для обоих показателей ($p<0,01$). Балл МоСА повысился в обеих группах: в основной — с $25,2 \pm 4,1$ до $26,7 \pm 2,6$ (+1,5 балла; $p<0,01$), в контрольной — с $25,7 \pm 2,2$ до $26,4 \pm 2,3$ (+0,7 балла; $p=0,01$); межгрупповая разница не достигла уровня статистической значимости ($p=0,18$). По БЛД статистически значимых изменений не выявлено ни в одной из групп ($p>0,14$). По ИЧП значимой внутригрупповой или межгрупповой динамики также не зарегистрировано.

Динамика аффективных показателей. Наиболее отчетливый межгрупповой контраст получен по показателю апатии. В основной группе средний балл по шкале апатии снизился с $14,0 \pm 6,6$ до $12,1 \pm 5,6$ (-1,9 балла; $p<0,01$). В группе сравнения отмечалась тенденция к повышению показателя (с $13,6 \pm 4,7$ до $14,1 \pm 3,5$; $p=0,705$); межгрупповое различие статистически значимо ($p=0,022$). Показатели тревожности снижались в обеих группах: СТ в основной — на 4,3 балла ($p<0,01$), в контрольной — на 2,4 балла ($p<0,01$); ЛТ — на 4,1 и 2,4 балла соответственно ($p<0,01$). Межгрупповая разница достигла статистической значимости для ЛТ ($p=0,047$), но не для СТ ($p=0,118$). Снижение ГШД в основной группе было пограничным (с $4,7 \pm 3,7$ до $3,7 \pm 2,4$; $p=0,05$), в контрольной — незначимым ($p=0,451$); межгрупповое различие не подтверждено ($p=0,127$).

Результаты анализа с применением LME (скорректированные оценки). После включения ковариат (возраст и длительность заболевания) в основной группе статистически значимые внутригрупповые изменения подтверждены для УШОБП-III (-3,37; $p<0,01$), ADL (-2,16; $p<0,01$), апатии (-2,07; $p<0,01$), ГШД (-0,99; $p<0,01$), СТ (-4,58; $p<0,01$), ЛТ (-4,40; $p<0,01$), ТМТ-А (-10,84; $p<0,01$), ТМТ-В (-19,58; $p<0,01$), МоСА (+1,10; $p<0,01$). В группе сравнения ряд показателей не достигали уровня статистической значимости (УШОБП: -0,18, $p=0,721$; апатия: +0,51, $p=0,310$; ТМТ-А: -1,25, $p=0,691$). Скорректированная межгрупповая разница изменений — ключевая метрика эффективности — представлена в табл. 3.

После коррекции на ковариаты статистически значимое межгрупповое преимущество активной ТСПТ подтверждено для 8 из 11 оцененных показателей: УШОБП-III, ADL, МоСА, ТМТ-А, апатии, ГШД, ЛТ и СТ. Наибольший размер эффекта зафиксирован для апатии ($d=-1,07$, крупный эффект) и ТМТ-А ($d=-1,00$). Умеренные эффекты получены для ГШД ($d=-0,63$), ЛТ ($d=-0,67$), ADL ($d=-0,59$), СТ ($d=-0,58$), МоСА ($d=0,52$) и УШОБП-III ($d=-0,49$). Для ТМТ-В, БЛД и ИЧП межгрупповые различия после коррекции не достигали статистической значимости.

Таблица 1. *Исходные клинические характеристики пациентов, $M \pm SD$*
Table 1. *Baseline clinical characteristics of patients, $M \pm SD$*

Показатель	Основная группа (n=24)	Группа сравнения (n=22)	p
Пол (жен./муж.), n	13/11	8/14	0,36
Возраст, годы	$61,9 \pm 11,2$	$66,1 \pm 10,9$	0,25
Длительность БП, годы	$5,3 \pm 3,6$	$6,6 \pm 4,0$	0,22
УШОБП-III, баллы	$25,2 \pm 12,9$	$35,3 \pm 19,7$	0,035
ADL, баллы	$8,1 \pm 4,5$	$12,6 \pm 8,1$	0,016
МоСА, баллы	$25,2 \pm 4,1$	$25,7 \pm 2,2$	0,745
БЛД, баллы	$16,1 \pm 1,8$	$16,2 \pm 1,6$	0,84
ТМТ-А, с	$54,7 \pm 31,0$	$64,3 \pm 22,8$	0,10
ТМТ-В, с	$129,3 \pm 48,8$	$172,3 \pm 90,8$	0,06
ИЧП	$0,91 \pm 0,10$	$0,85 \pm 0,09$	0,02
Апатия, баллы	$14,0 \pm 6,6$	$13,6 \pm 4,7$	0,95
СТ (STAI), баллы	$40,8 \pm 9,1$	$40,2 \pm 8,2$	0,85
ЛТ (STAI), баллы	$46,6 \pm 7,9$	$44,8 \pm 6,1$	0,41
ГШД, баллы	$4,7 \pm 3,7$	$4,9 \pm 2,8$	0,51

Примечательно расхождение между нескорректированным и скорректированным анализом по ряду показателей: ADL ($p=0,059 \rightarrow p=0,016$), ГШД ($p=0,127 \rightarrow p=0,013$) и СТ ($p=0,118 \rightarrow p=0,041$) стали значимыми после коррекции, тогда как ТМТ-В, показавший межгрупповую значимость в сырых данных ($p<0,01$), утратил ее после учета ковариат ($p=0,188$). Это подчеркивает чувствительность отдельных показателей к возрасту и длительности заболевания и необходимость использования скорректированных моделей.

Безопасность и переносимость. Серьезных нежелательных явлений за весь период исследования не зарегистрировано. Побочные эффекты ограничивались кратковре-

менным покалыванием или ощущением тепла под электродами, которые самостоятельно разрешались в течение 15–20 мин. Раздражения кожи, головной боли, фосфенов, когнитивных или моторных ухудшений не отмечено. Ни один пациент не прекратил участие по причине нежелательных явлений.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о мультидоменном терапевтическом потенциале курсовой анодной ТСПТ первичной моторной коры при БП. Использование линейных моделей смешанных эффектов с включением ковариат позволило отделить специфический эффект активной стимуляции от неспецифических влияний (повторное тестирование, ожидания, регрес-

Таблица 2. Динамика моторных, когнитивных и аффективных показателей до и после курса ТСПТ
Table 2. Changes in motor, cognitive and affective indicators before and after the tDCS course

Показатель	До курса ТСПТ	После курса ТСПТ	Среднее изменение	P_1	P_2
УШОБП-III:					
основная группа	25,21±12,86	17,88±14,51	-7,333 [-9,295; -5,372]	<0,01	
группа сравнения	25 [17,0; 31,75] 35,32±19,7 34 [22,25; 48,0]	15,5 [7,5; 24,25] 34,68±20,32 31,5 [20,75; 47,5]	-1,111 [-2,722; 0,667]	0,226	<0,01
ADL:					
основная группа	8,08±4,47	5,79±2,93	-2,05 [-3,15; -0,85]	<0,01	
группа сравнения	12,55±8,13	11,77±7,28	-0,222 [-1,611; 1,222]	0,818	0,059
МоСА:					
основная группа	25,17±4,06	26,71±2,63	1,542 [0,85; 2,233]	<0,01	
группа сравнения	25,68±2,17	26,41±2,34	0,722 [0,222; 1,278]	0,01	0,18
БЛД:					
основная группа	16,12±1,78	16,38±1,79	0,3 [0,0; 0,6]	0,143	
группа сравнения	16,23±1,63	16,82±1,22	0,389 [-0,228; 1,006]	0,201	0,743
ТМТ-А:					
основная группа	54,71±30,98	44,25±22,47	-8,85 [-13,75; -3,95]	<0,01	
группа сравнения	64,32±22,83	63,45±28,36	-2,611 [-5,751; 0,529]	0,097	<0,01
ТМТ-В:					
основная группа	129,33±48,77	109,62±46,55	-19,7 [-33,55; -6,0]	<0,01	
группа сравнения	172,32±90,8 167 [99,75; 191,25]	165±100,24 145 [89,25; 191,75]	-2,5 [-6,944; 1,833]	0,356	<0,01
ИЧП:					
основная группа	0,91±0,1	0,93±0,08	0,016 [-0,012; 0,044]	0,264	
группа сравнения	0,93 [0,88; 1,0] 0,85±0,09 0,85 [0,8; 0,92]	0,94 [0,9; 1,0] 0,85±0,11 0,87 [0,82; 0,93]	0 [-0,004; 0,005]	0,917	>0,05
Апатия:					
основная группа	14,0±6,55	12,12±5,6	-1,875 [-3,149; -0,601]	<0,01	
группа сравнения	13,55±4,72	14,09±3,53	0,222 [-0,994; 1,438]	0,705	0,022
СТ (STAI):					
основная группа	40,79±9,07	36,5±8,23	-4,292 [-5,958; -2,625]	<0,01	
группа сравнения	40,18±8,16	37,77±8,63	-2,409 [-4,15; -0,668]	<0,01	0,118
ЛТ (STAI):					
основная группа	46,58±7,86	42,46±7,54	-4,125 [-5,509; -2,741]	<0,01	
группа сравнения	44,82±6,06	42,45±6,18	-2,389 [-3,667; -1,167]	<0,01	0,047
ГШД:					
основная группа	4,7±3,7	3,7±2,4	-0,8 [-1,601; 0,001]	0,05	
группа сравнения	4,9±2,8	4,7±2,7	-0,222 [-0,389; 0,056]	0,451	0,127

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ и/или Me [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическая значимость: p_1 – внутригрупповые различия; p_2 – межгрупповые различия.

сия к среднему) и подтвердить устойчивость результатов к исходной несопоставимости групп по моторному домену.

Результаты показали преимущество ТСПТ над ее имитацией в группе пациентов с БП по УШОБП-III и ADL. Полученные результаты согласуются с данными V.S. Beretta и соавт. [23], продемонстрировавших улучшение постуральных реакций после 8 сеансов анодной ТСПТ М1 с частичным сохранением эффекта через месяц, и с систематическими обзорами [15, 17], указывающими на положительное влияние ТСПТ на параметры походки и равновесия при БП. В отдельных исследованиях описан также эффект ТСПТ в отношении паркинсонического тремора [24]. Вместе с тем метаанализ Z. Duan и C. Zhang [18], объединивший 12 РКИ (263 пациента), не выявил значимого улучшения УШОБП-III при агрегированном анализе. Данное расхождение может объясняться тем, что наибольшую пользу от ТСПТ получают пациенты с умеренной тяжестью заболевания на развернутой стадии — именно такой профиль преобладал в нашей выборке.

Результаты показали преимущество ТСПТ над ее имитацией в группе пациентов с БП по данным нейропсихологических тестов. Полученные данные согласуются с обзором D.M.A. Suarez-García и соавт. [25], в котором было отмечено улучшение управляющих функций при ТСПТ в большинстве исследований, с метаанализом S. Ma и соавт. [16], показавшим наибольший эффект ТСПТ именно

в отношении исполнительного контроля, а также с систематическим обзором и метаанализом J.J. de Souza Souto и соавт. [26], согласно которому активная ТСПТ у пациентов с БП ассоциирована с улучшением когнитивных функций, в том числе памяти, и уменьшением времени реакции при выполнении когнитивных задач. Примечательно, что улучшение когнитивных показателей получено при стимуляции М1, а не дорсолатеральной префронтальной коры, что может быть опосредовано модуляцией фронтостриарных сетей [27].

Результаты исследования показали преимущество ТСПТ над ее имитацией в группе пациентов с БП в отношении эмоциональных тестов. Данные результаты соответствуют метаанализу Q. Li и соавт. [17], выявившему значимое снижение депрессии и тревоги при ТСПТ у пациентов с БП, и пилотному исследованию D.Y. Kwon и соавт. [28], показавшему параллельное улучшение настроения и двигательных функций. Выраженность влияния на апатию имеет особое клиническое значение: апатия при БП ассоциирована со снижением вовлеченности в реабилитацию, ухудшением повседневной активности и качества жизни, при этом ее фармакологическая коррекция крайне ограничена [5, 7].

Мультидоменный характер эффекта ТСПТ (моторный, когнитивный, аффективный) при стимуляции одной мишени (М1) может быть объяснен сетевым механизмом действия. Согласно концепции SCAN, первичная моторная кора входит в состав интегрированной соматоконгнитивной сети, гиперсвязанность которой с подкорковыми структурами лежит в основе патофизиологии БП [9]. Модуляция кортикального узла данной сети может опосредованно влиять на функциональное состояние лимбических и когнитивных контуров [29]. Кроме того, анодная стимуляция М1 повышает корковую возбудимость, улучшает внутрикорковое облегчение и стимулирует экспрессию нейротрофических факторов, что может обеспечивать накопительный характер курсового эффекта [30].

Ограничения. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшой объем выборки (n=46) ограничивает статистическую мощность, особенно для подгруппового анализа, и повышает риск как ложноположительных, так и ложноотрицательных выводов при множественности конечных точек. Во-вторых, исходная несопоставимость групп по УШОБП-III, ADL и ИЧП, хотя и частично компенсированная ЛМЕ, требует осторожности при интерпретации нескорректированных оценок; в будущих исследованиях целесообразна стратифицированная рандомизация по ключевым показателям. В-третьих, отсутствие отдаленного наблюдения не позволяет оценить стойкость эффектов — по материалам работы можно обсуждать лишь ранний ответ (непосредственно после курса). В-четвертых, фиксированный протокол стимуляции (анод на М1) ограничивает выводы о зависимости доза-эффект и оптимальном выборе мишени. В-пятых, отсутствие инструментальных нейрофизиологических методов (мониторинг с использованием транскраниальной магнитной стимуляции, электроэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография) не позволяет верифицировать сетевые механизмы непосредственно в данной выборке. В-шестых, не использованы специализированные шкалы качества жизни (PDQ-39).

Таблица 3. *Скорректированная межгрупповая разница изменений (эффект вмешательства), ЛМЕ с ковариатами (возраст, длительность БП)*

Table 3. *Adjusted between-group difference in change (treatment effect), Linear Mixed Effects (LME) with covariates (age, duration of PD)*

Показатель	Разница изменений (95% ДИ)	Cohen's d	p
УШОБП-III	-3,19 (от -5,08 до -1,30)	-0,49	<0,01
ADL	-1,56 (от -2,84 до -0,29)	-0,59	0,016
MoCA	0,68 (0,09–1,28)	0,52	0,024
TMT-A	-9,57 (от -17,94 до -1,19)	-1,00	0,025
TMT-B	-9,35 (от -23,26 до 4,56)	-0,39	0,188
БЛД	-0,25 (от -0,54 до 0,04)	-0,25	0,095
ИЧП	0,001 (от -0,003 до 0,005)	0,34	0,29
Апатия	-2,58 (от -3,96 до -1,19)	-1,07	<0,01
ГШД	-0,88 (от -1,5 до -0,19)	-0,63	0,013
ЛТ (STAI)	-1,94 (от -3,54 до -0,33)	-0,67	0,018
СТ (STAI)	-2,06 (от -4,03 до -0,08)	-0,58	0,041

Примечание. Отрицательные значения разницы для УШОБП, ADL, TMT, апатии, ГШД, STAI указывают на преимущество активной ТСПТ (большее улучшение в сравнении с SHAM). Для MoCA положительное значение отражает большее улучшение в основной группе.

Тем не менее рандомизированный контролируемый дизайн (с имитацией метода), слепой метод клинической оценки, комплексный набор валидированных инструментов и строгая аналитическая рамка (LME с ковариатами) обеспечивают адекватную внутреннюю валидность.

Безопасность метода. Метод продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: в ходе курса ТСПТ серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано, что свидетельствует о хорошей переносимости вмешательства у пациентов с БП II–III стадии.

Дальнейшие исследования. Требуется дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов, оценки стойкости эффекта и уточнения оптимальных параметров ТСПТ у пациентов с БП.

Заключение. Метод ТСПТ характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Полученные данные обосновывают рассмотрение ТСПТ как

адьювантного нейромодуляционного вмешательства в составе комплексной реабилитации пациентов с БП, преимущественно для коррекции аффективных нарушений и отдельных когнитивных компонентов. Результаты настоящего исследования отражают краткосрочный ответ и не могут быть экстраполированы на отдаленные сроки. Необходимы многоцентровые исследования с расширенными выборками, стратифицированной рандомизацией и отдаленным наблюдением для подтверждения стойкости эффектов и оптимизации индивидуальных протоколов стимуляции.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета за содействие в организации исследования, а также всем пациентам, принявшим в нем участие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Luo Y, Qiao L, Li M, et al. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1498756. doi: 10.3389/FNAGI.2024.1498756
- Su D, Cui Y, He C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ.* 2025;388:e080952. doi: 10.1136/BMJ-2024-080952
- Раздорская ВВ, Воскресенская ОН, Юдина ГК. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(3):379–84. Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review). *Saratov Scientific Medical Journal.* 2016;12(3):379–84 (In Russ.).
- Катунина ЕА, Путятин ИА, Дзугаева ФК, Бацова ДО. Эпидемиология болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2025;125(11–2):39–54. doi: 10.17116/jnevro202512511239 Katunina EA, Putyatina IA, Dzugaeva FK, Batsoeva DO. Epidemiology of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025;125(11–2):39–54 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202512511239
- Antonini A, Emmi A, Campagnolo M. Beyond the Dopaminergic System: Lessons Learned from Levodopa Resistant Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10:S50–5. doi: 10.1002/MDC3.13786
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323:548–60. doi: 10.1001/JAMA.2019.22360
- Нодель МР. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;6(1):80–4. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-80-84 Nodel MR. Apathy in Parkinson's disease patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(1):80–4 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-80-84
- Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: current view. *Front Cognit.* 2024;3:1369538. doi: 10.3389/FCOGN.2024.1369538
- Ren J, Zhang W, Dahmani L, et al. Parkinson's disease as a somato-cognitive action network disorder. *Nature.* 2026 Feb 4. doi: 10.1038/s41586-025-10059-1. Epub ahead of print.
- De Micco R, Di Nardo F, Siciliano M, et al. Intrinsic brain functional connectivity predicts treatment-related motor complications in early Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2024;271:826–34. doi: 10.1007/S00415-023-12020-6
- Wang Y, Ding Y, Guo C. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):14219. doi: 10.1038/s41598-024-64196-0
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17:37–53. doi: 10.1177/1073858410386614
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:1774–809. doi: 10.1016/J.CLINPH.2017.06.001
- Nguyen TXD, Mai PT, Chang YJ, Hsieh TH. Effects of transcranial direct current stimulation alone and in combination with rehabilitation therapies on gait and balance among individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2024;21(1):27. doi: 10.1186/s12984-024-01311-2
- Pol F, Salehinejad MA, Baharlouei H, Nitsche MA. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):22. doi: 10.1186/s40035-021-00245-2
- Ma S, Zhuang W, Wang X, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation on cognitive function in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1495492. doi: 10.3389/FNAGI.2025.1495492
- Li Q, Ye H, Ye C, Huang M. Effects of transcranial direct current stimulation on non-motor functions in individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2025;19:1713623. doi: 10.3389/fnins.2025.1713623
- Duan Z, Zhang C. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of motor and cognitive effects. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10:1–14. doi: 10.1038/S41531-024-00821-Z
- Ni R, Yuan Y, Yang L, et al. Novel Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:880897. doi: 10.3389/fnagi.2022.880897
- Сарычева ТН. Применение транскраниальной электрической стимуляции головного мозга для коррекции немоторных проявлений болезни Паркинсона. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011;(3):36–8. Sarycheva TN. Administration of transcranial electrical stimulation for non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2011;(3):36–8 (In Russ.).

21. Павлова ЕЛ, Меньшикова АА, Акжигитов РГ, Гехт АБ. Транскраниальная стимуляция постоянным током в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):123-30. doi: 10.17116/jnevro2020120121123
- Pavlova EL, Menshikova AA, Akzhigitov RG, Guekht AB. Transcranial direct current stimulation in neurology and psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):123-30 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2020120121123
22. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:134-9. doi: 10.1176/JNP.4.2.134
23. Beretta VS, Orcioli-Silva D, Zampier VC, et al. Eight sessions of transcranial electrical stimulation for postural response in people with Parkinson's disease: A randomized trial. *Gait Posture*. 2024;114:1-7. doi: 10.1016/J.GAITPOST.2024.08.076
24. Zhang B, Huang F, Liu J, Zhang D. Bilateral transcranial direct current stimulation may be a feasible treatment of Parkinsonian tremor. *Front Neurosci*. 2023;17:1101751. doi: 10.3389/fnins.2023.1101751
25. Suarez-Garcia DMA, Grisales-Cardenas JS, Zimerman M, Cardona JF. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:597955. doi: 10.3389/fneur.2020.597955
26. De Souza Souto JJ, Edite Case de Oliveira M, Silva GM, et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive changes in Parkinson's disease, a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Appl Neuropsychol Adult*. 2024 Jul 5:1-11. doi: 10.1080/23279095.2024.2367108
27. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18:7-21. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/SHABER
28. Kwon DY, Song JH, Yoon HK. Improvement of depression and motor parameters after application of transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2025;134:107596. doi: 10.1016/j.parkreldis.2025.107596
29. Beheshti I, Ko JH. Modulating brain networks associated with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mol Med*. 2021;27:24. doi: 10.1186/S10020-021-00284-5
30. Qi S, Cao L, Wang Q, et al. The Physiological Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Motor Performance: A Narrative Review. *Biology*. 2024;13(10):790. doi: 10.3390/biology13100790

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

14.01.2026 / 23.03.2026 / 24.03.2026

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.

Бордовский С.П. <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>

Андреев С.С. <https://orcid.org/0000-0001-9734-7606>

Муртазина Р.Т. <https://orcid.org/0009-0005-4971-9651>

Меинова Т.О. <https://orcid.org/0009-0006-7816-2300>

Таранова А.Д. <https://orcid.org/0009-0005-1951-2625>

Зинченко О.О. <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>

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

Комплексный подход с участием психиатра при ведении пациентов с хронической неспецифической болью в шее и спине, имеющих тревожное и депрессивное расстройства



Мухаметзянова А.Х.¹, Парфенов В.А.¹, Петелин Д.С.²,

Джау И.³, Мандра Е.В.¹, Волець Б.А.²

¹Кафедра нервных болезней и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³отделение неврологии, Больница традиционной китайской медицины, провинция Цзянсу (филиал Нанкинского университета китайской медицины), Уси, провинция Цзянсу, Китай

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Wuxi, 214045, People's Republic of China

При хронической неспецифической боли в шее и спине (ХНБШС) в случае выявления эмоциональных расстройств обсуждается участие психиатра в ведении пациентов. Вместе с тем эффективность такого подхода у пациентов с ХНБШС и верифицированным тревожным или депрессивным расстройством (F41, F33, F32) остается недостаточно изученной.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности комплексного (участие психиатра, образовательная программа с элементами когнитивно-поведенческой терапии — КПТ, персонализированная лечебная физкультура — ЛФК) и стандартного подходов в терапии ХНБШС у пациентов с диагностированным тревожным или депрессивным расстройством (F41, F33, F32) врачом-психиатром.

Материал и методы. В исследование включены 55 пациентов с ХНБШС и наличием тревожного (F41) или депрессивного расстройства (F33, F32), которые были рандомизированы в две группы. Первую группу (комплексной терапии — КТ) составили пациенты (n=27), к которым был применен комплексный (мультимодальный) подход, включавший участие психиатра в ведении пациента, 6 сессий индивидуальной персонализированной образовательной программы с элементами КПТ сертифицированным специалистом в отношении хронической боли и эмоциональных расстройств, 4–5 индивидуальных занятий ЛФК с формированием персонального комплекса упражнений, рекомендациями по эргономике рабочего пространства. В группу стандартной терапии (СТ) вошли пациенты (n=28), в лечении которых использовался стандартный протокол терапии (оптимизация лекарственной терапии, однократная образовательная программа по улучшению физической активности, стандартная кинезиотерапия). Протокол исследования подразумевал 6-месячную терапию и наблюдение с оценкой эффективности в трех точках — через 1, 3 и 6 мес после начала лечения. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), для оценки тревожных и депрессивных расстройств — тест Спилбергера с оценкой реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ), опросник депрессии Бека. Для оценки качества жизни применялся опросник SF-12, при этом учитывалось деление данного опросника на сводные шкалы физического (PCS-12) и психического здоровья (MCS-12). Для определения влияния боли в шее (БШ) использовался индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (ИОЖБШ), для оценки влияния боли в спине (БС) на повседневную активность — опросник Освестри.

Результаты. На фоне лечения в группе КТ отмечено более значительное, чем в группе СТ, снижение интенсивности боли по ЧРШ — соответственно для БШ до $1,46 \pm 0,75$ и $2,92 \pm 1,0$ через 3 мес ($p < 0,001$) и до $0,69 \pm 0,72$ и $3,0 \pm 1,41$ через 6 мес ($p < 0,001$), для БС до $2,04 \pm 0,86$ и $3,29 \pm 1,31$ через 3 мес ($p < 0,001$) и до $1,04 \pm 0,91$ и $3,29 \pm 1,48$ через 6 мес ($p < 0,001$), уменьшение функциональных нарушений по опроснику Освестри до $15,57 \pm 3,55$ и $27,62 \pm 3,27$ через 3 мес ($p < 0,001$) и до $10,22 \pm 2,54$ и $29,67 \pm 4,24$ через 6 мес ($p < 0,001$), уменьшение функциональных нарушений по ИОЖБШ до $12,54 \pm 4,36$ и $23,38 \pm 4,5$ через 3 мес ($p < 0,001$) и до $8,08 \pm 2,81$ и $25,23 \pm 4,95$ через 6 мес ($p < 0,001$), улучшение качества жизни по PCS до $46,04 \pm 4,31$ и $43,21 \pm 4,04$ через 3 мес ($p < 0,05$) и до $50,07 \pm 3,27$ и $43,57 \pm 3,17$ через 6 мес ($p < 0,001$), улучшение качества жизни по MCS до $47,3 \pm 4,31$ и $44,57 \pm 3,13$ через 3 мес ($p < 0,05$) и до $50,56 \pm 2,86$ и $44,75 \pm 2,63$ через 6 мес ($p < 0,001$). На фоне терапии между группами КТ и СТ существенных различий по опроснику Бека, РТ и ЛТ не выявлено, в обеих группах наблюдалось улучшение показателей во времени, однако при сравнении показателей опроса через 3 и 6 мес группа КТ по опроснику Бека показала статистически значимое улучшение ($p = 0,04$), в то время как в группе СТ дальнейших изменений не отмечалось ($p = 0,14$).

Заключение. Комплексный междисциплинарный подход (с участием психиатра) в терапии пациентов с ХНБШС и психическими нарушениями (тревожное и депрессивное расстройство) приводит к более значимому уменьшению боли и улучшению функциональной активности. Назначенная лекарственная терапия психических нарушений улучшила эмоциональное состояние пациентов в обеих группах, а комплексный подход позволил достичь стойкого улучшения в отношении болевого синдрома, функциональной активности и качества жизни в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: хроническая боль в шее; хроническая боль в спине; междисциплинарный подход; тревожное расстройство; депрессивное расстройство.

Контакты: Альбина Хамитовна Мухаметзянова; albinukhametzyanova@yandex.ru

Для цитирования: Мухаметзянова А.Х., Парфенов В.А., Петелин Д.С., Джау И., Мандра Е.В., Волеь Б.А. Комплексный подход с участием психиатра при ведении пациентов с хронической неспецифической болью в шее и спине, имеющих тревожное и депрессивное расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2026;18(2):19–27. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-19-27>

A comprehensive approach involving a psychiatrist in the management of patients with chronic non-specific neck and back pain who also have anxiety and depressive disorders
Mukhametzyanova A.Kh.¹, Parfenov V.A.¹, Petelin D.S.², Zhao Y.³, Mandra E.V.¹, Volel B.A.²

¹Department of Nervous Diseases and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of Neurology, Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, People's Republic of China
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³Wuxi, 214045, People's Republic of China

In cases of chronic non-specific neck and low back pain (CNLBP), where emotional disorders are identified, the involvement of a psychiatrist in patient management is considered. However, the effectiveness of this approach in patients with CNLBP and a confirmed anxiety or depressive disorder (F41, F33, F32) remains insufficiently studied.

Objective: To conduct a comparative evaluation of the efficacy of a comprehensive approach (involving a psychiatrist, an educational programme incorporating elements of cognitive behavioural therapy (CBT), and personalised therapeutic exercise) versus a standard approach in the treatment of chronic non-specific low back pain (CNLBP) in patients diagnosed with an anxiety or depressive disorder (F41, F33, F32) by a psychiatrist.

Material and methods. The study included 55 patients with CNLBP and anxiety (F41) or depressive disorder (F33, F32), who were randomized into two groups. The first group (comprehensive therapy – CT) consisted of patients (n=27) who received a comprehensive (multimodal) approach, including the involvement of a psychiatrist in patient management, 6 sessions of an individualized educational programme incorporating elements of CBT delivered by a certified specialist in chronic pain and emotional disorders, 4–5 individual sessions of therapeutic exercise (TE) with the development of a personalized exercise regimen, and recommendations on workplace ergonomics. The standard therapy (ST) group comprised patients (n=28) who were treated using a standard therapy protocol (optimisation of drug therapy, a one-off educational programme to improve physical activity, and standard kinesiotherapy). The study protocol involved 6 months of therapy and follow-up with efficacy assessments at three time points – 1, 3 and 6 months after the start of treatment. A numerical rating scale (NRS) was used to assess pain intensity; the Spielberger test, which assesses state (ST) and trait (TT) anxiety, and the Beck Depression Inventory were used to assess anxiety and depressive disorders. The SF-12 questionnaire was used to assess quality of life, taking into account the division of this questionnaire into summary scales for physical (PCS-12) and mental health (MCS-12). To determine the impact of neck pain (NP), the Neck Disability Index (NDI) was used; to assess the impact of low back pain (LBP) on daily activities, the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire was used.

Results. Against the background of treatment, a more significant decrease in pain intensity according to the NRS was noted in the CT group than in the ST group – respectively, for NP to 1.46 ± 0.75 and 2.92 ± 1.0 after 3 months ($p < 0.001$) and to 0.69 ± 0.72 and 3.0 ± 1.41 after 6 months ($p < 0.001$), for LBP 2.04 ± 0.86 and 3.29 ± 1.31 after 3 months ($p < 0.001$), and to 1.04 ± 0.91 and 3.29 ± 1.48 after 6 months ($p < 0.001$), a decrease in functional impairment according to the Oswestry questionnaire to 15.57 ± 3.55 and 27.62 ± 3.27 after 3 months ($p < 0.001$) and up to 10.22 ± 2.54 and 29.67 ± 4.24 after 6 months ($p < 0.001$), a decrease in functional impairment according to the NDI to 12.54 ± 4.36 and 23.38 ± 4.5 after 3 months ($p < 0.001$) and up to 8.08 ± 2.81 and 25.23 ± 4.95 after 6 months ($p < 0.001$), an improvement in the quality of life according to PCS to 46.04 ± 4.31 and 43.21 ± 4.04 after 3 months ($p < 0.05$) and up to 50.07 ± 3.27 and 43.57 ± 3.17 after 6 months ($p < 0.001$), an improvement in the quality of life according to MCS to 47.3 ± 4.31 and 44.57 ± 3.13 after 3 months ($p < 0.05$) and up to 50.56 ± 2.86 and 44.75 ± 2.63 after 6 months ($p < 0.001$). During therapy, no significant differences were found between the CT and ST groups according to the Beck Depression Inventory, ST and TT, in both groups an improvement in the indicators was observed over time, however, when comparing the survey indicators after 3 and 6 months, the CT group showed a statistically significant improvement according to the Beck Depression Inventory ($p = 0.04$), while in the ST group no further changes were noted ($p = 0.14$).

Conclusion. A comprehensive multidisciplinary approach (involving a psychiatrist) to the treatment of patients with chronic non-specific low back pain (CNLBP) and mental health disorders (anxiety and depressive disorders) leads to a more significant reduction in pain and an improvement in functional activity. Prescribed drug therapy for mental disorders improved the improvement in pain, functional activity and quality of life in the long term.

Keywords: chronic neck pain; chronic low back pain; interdisciplinary approach; anxiety disorder; depressive disorder.

Contact: Albina Khamitovna Mukhametzyanova; albinukhametzyanova@yandex.ru

For citations: Mukhametzyanova AKh, Parfenov VA, Petelin DS, Zhao Y, Mandra EV, Volel BA. A comprehensive approach involving a psychiatrist in the management of patients with chronic non-specific neck and back pain who also have anxiety and depressive disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):19–27. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-19-27>

Ведение пациентов с хронической неспецифической болью в шее и спине (ХНБШС) является значимой медико-социальной проблемой. Согласно систематическому обзору глобального бремени болезней за 2020 г., общая распространенность боли в спине (БС) составляет 7460 на 100 тыс. населения, а показатель лет, прожитых с ограничением жизнедеятельности (Years Lived with Disability, YLDs), — 832 на 100 тыс. населения [1]. Стандартизованный по возрасту показатель распространенности боли в шее (БШ) составляет 2450 случаев на 100 тыс. населения, а показатель YLDs для БШ составил 244 года на 100 тыс. населения [2]. ХНБШС характеризуется высокой коморбидностью, наиболее часто ей сопутствуют психические расстройства разной степени выраженности [3]. Депрессивное и тревожное расстройство представляют собой наиболее частые диагнозы психических расстройств, при этом распространенность депрессии в общей популяции составляет 5–10% и является более высокой среди женщин, чем среди мужчин [4–9], в то время как распространенность тревожных расстройств составляет около 5% и они наиболее часто встречаются в трудоспособном возрасте [4, 6, 10]. Согласно систематическому обзору с метаанализом 2025 г., среди взрослых с хронической болью депрессия встречается у 39,3%, а тревога — у 40,2% пациентов. У 36,7% диагностировано большое депрессивное расстройство, у 16,7% — генерализованное тревожное расстройство [7]. Существует двунаправленная связь между хронической болью и эмоциональными расстройствами, т. е. наличие одного состояния повышает вероятность развития другого [11]. Е. Bondesson и соавт. [11] продемонстрировали, что у пациентов с хронической болью риск развития психического расстройства в 2,18 раза выше, чем у тех, у кого боли не было. В обратном направлении, у пациентов с психическим расстройством риск развития боли в 2,02 раза выше, чем у тех, у кого не было психического расстройства. Эти риски оставались стабильно повышенными в течение 10 лет после постановки первоначального диагноза. Значительная коморбидность с психическими расстройствами требует пересмотра стандартных методов терапии ХНБШС с внедрением более комплексного мультидисциплинарного подхода, который способен сочетать в себе как лекарственные, так и немедикаментозные стратегии борьбы с хроническими болевыми синдромами и сопутствующими эмоциональными нарушениями. Эффективность комплексного (мультимодального) ведения пациента с участием психиатра в ведении пациентов с ХНБШС мало изучена.

Цель исследования — оценка эффективности комплексного подхода (участие психиатра; образовательная программа с элементами когнитивно-поведенческой терапии — КПТ, проводимой сертифицированным специалистом; персонализированная лечебная физкультура — ЛФК) и стандартного подхода в терапии ХНБШС у пациентов с диагностированным врачом-психиатром тревожным или депрессивным расстройством (F41, F33, F32).

Материал и методы. В исследование было включено 55 пациентов (10 мужчин и 45 женщин в возрасте от 24 до 74 лет) с ХНБШС, у которых врачом-психиатром было диагностировано наличие тревожного (F41) или депрессивного расстройства (F33, F32). Все пациенты проходили амбу-

латорное или стационарное лечение в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета, а также подписали добровольное информированное согласие по форме, установленной и одобренной локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете (протокол № 24-23 от 17.12.2023).

Диагноз хронической неспецифической боли в спине (ХНБС) устанавливался в соответствии с диагностическими критериями, представленными в клинических рекомендациях российских экспертов [12]. Диагноз хронической неспецифической боли в шее (ХНБШ) устанавливался на основании рекомендаций российских экспертов [13]. Диагноз тревожного (F41) и депрессивного (F32, F33) расстройства выставлялся врачом-психиатром после очной консультации на основании действующих российских клинических рекомендаций [14, 15]. Специфические причины боли исключались на основании характера и локализации боли, данных анамнеза, неврологического, нейроортопедического, соматического и инструментальных обследований.

Критерии не включения: возраст <18 лет и ≥75 лет; наличие злокачественного новообразования в течение последних 5 лет; наличие острой травмы позвоночника или других специфических заболеваний; выраженные органические когнитивные нарушения; наличие радикулопатии, поясничного и шейного стеноза; наличие иного психиатрического диагноза.

Методом рандомизации были сформированы две группы пациентов: группа комплексной терапии (КТ; n=27) и группа стандартной терапии (СТ; n=28). Группу КТ составили пациенты, к которым был применен междисциплинарный подход: ведение пациента неврологом и психиатром, оптимизация лекарственной терапии, шесть сессий индивидуальной персонализированной образовательной программы с элементами КПТ, проводимой сертифицированным специалистом, в отношении хронической боли и эмоциональных расстройств, четыре-пять индивидуальных занятий по кинезиотерапии с формированием персонального комплекса упражнений, рекомендации по гигиене сна, эргономике рабочего пространства. В группу СТ вошли пациенты, в лечении которых использовался стандартный протокол терапии: оптимизация лекарственной терапии, однократная образовательная программа по улучшению физической активности, стандартная кинезиотерапия.

Оптимизация лекарственной терапии включала назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с миорелаксантами, а также коррекцию терапии сопутствующего психического заболевания врачом-психиатром (табл. 1).

Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [16]. Для определения влияния БШ использовался Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (ИОЖБШ) [17]. Для оценки влияния БС на повседневную активность использовался опросник Освестри [18].

Для верификации и оценки степени выраженности тревожных и депрессивных расстройств использовали психометрические шкалы: тест Спилбергеа (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) с оценкой реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) [19], опросник депрессии Бека (Beck

Depression Inventory, BDI) [20]. Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов применяли опросник SF-12 (Short Form-12) [21], при этом учитывалось деление данного опросника на сводные шкалы физического (PCS-12) и психического здоровья (MCS-12).

Всем пациентам проводилось психопатологическое обследование врачом-психиатром с использованием структурированного клинического интервью с целью верификации тревожных и депрессивных расстройств (письменное согласие на консультацию получено).

Критерии эффективности лечения. Эффективность лечения оценивали через 1, 3 и 6 мес после начала лечения по следующим клиничко-психологическим характеристикам: интенсивность БС, БШ по ЧРШ, уровень тревоги по опроснику Спилберга–Ханина, депрессии по опроснику Бека, КЖ по опроснику SF-12, опроснику ИОЖБШ, опроснику Освестри.

Период наблюдения составлял 6 мес. Всем пациентам рекомендовалось продолжать занятия лечебной гимнастикой самостоятельно, выполнять рекомендации по двигательной активности. Оценка эффективности лечения по данным дневников и результатам вышеописанных тестов проводилась на 1, 3 и 6-м месяце наблюдения.

Статистический анализ. Суммарные параметры когорты обрабатывали методом описательной статистики, которая выполнена для всех анализируемых величин в зависимости от типа переменной. Для количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное и среднеквадратическое отклонение, а также минимальное и максимальное значения. При анализе качественных переменных оценивали частоту и долю (%) от общего числа. Часть полученных данных представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратическое отклонение, описывающее характерный разброс величины. При проведении статистических тестов сравнения различных групп для количественных параметров использовались t -тесты Стьюдента и Уэлча, для оценки качественных параметров – тесты Фишера и Вилкоксона. Корреляцию между результатами опросников оценивали при помощи критерия Пирсона (r).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation, США) и Jamovi v. 1.6 2021 (Jamovi project, Австралия). При оценке статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Группы пациентов, получавших КТ и СТ, являются статистически сопоставимыми по всем анализируемым характеристикам: полу, возрасту, локализации болевого синдрома, исходной интенсивности боли, длительности болевого синдрома, индексу массы тела (ИМТ), психиатрическому диагнозу по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); для всех сравнений $p > 0,05$ (табл. 2, 3). Как в группе КТ, так и в группе СТ преобладали женщины (81,48 и 82,14% соответственно). Пациенты с болью в спине преобладали в группах КТ и СТ (51,9 и 50% соответственно).

Результаты. Динамика состояния пациентов двух групп через 1, 3 и 6 мес от начала терапии представлена в табл. 4 и 5. В начале исследования не было статистически значимых различий между группами в отношении интенсивности боли ($p > 0,05$). На фоне лечения обе группы продемонстрировали уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходными значениями (p_1 и $p_2 < 0,01$), однако в группе КТ наблюдалось стойкое и статистически значимое снижение боли на протяжении всего 6-ме-

Таблица 2. Основные характеристики обследованных пациентов

Table 2. Main characteristics of the studied patients

Характеристика	Группа КТ (n=27)	Группа СТ (n=28)	p-value (между группами)
Пол, n (%):			
женщины	22 (81,48)	23 (82,14)	0,95
мужчины	5 (18,52)	5 (17,86)	
Возраст, годы, $M \pm SD$	51,5 $\pm$ 14,1	51,9 $\pm$ 14,9	0,92
ИМТ, $M \pm SD$	26,3 $\pm$ 4,2	26,9 $\pm$ 4,0	0,62
Длительность болевого синдрома, $M \pm SD$	10,8 $\pm$ 10,4	8,4 $\pm$ 8,5	0,35
Диагноз психиатра по МКБ-10, n (%):			
F41	11 (41)	13 (46)	0,79
F33	10 (37)	8 (29)	
F32	6 (22)	7 (25)	

Таблица 3. Локализация боли в группах КТ и СТ, n (%)

Table 3. Localisation of pain in the CT and ST groups, n (%)

Локализация боли	Группа КТ (n=27)	Группа СТ (n=28)
Только шея	4 (14,8)	7 (25)
Только спина	14 (51,9)	14 (50)
Шея и спина	9 (33,3)	7 (25)

Таблица 1. Фармакологическое лечение ХНБШС
Table 1. Pharmacological treatment of CNLBP

Схема фармакотерапии	Число пациентов, n (%)
Дулоксетин	14 (25,6)
Венлафаксин	17 (30,9)
Амитриптилин	5 (9,1)
Эсциталопрам	5 (9,1)
Эсциталопрам + амитриптилин	1 (1,7)
Венлафаксин/дулоксетин + габапентин	5 (9,1)
Венлафаксин + мirtазапин	1 (1,8)
Венлафаксин/дулоксетин + тразодон	3 (5,4)
Венлафаксин/дулоксетин + кветиапин	4 (7,3)

сячного периода. Улучшение продолжалось между 3-м и 6-м месяцем ($p < 0,05$ для БШ и БС), что свидетельствует не только о краткосрочном облегчении, но и о дальнейшем регрессе болевого синдрома в отдаленном периоде. В группе СТ, несмотря на уменьшение боли к 3-му месяцу по сравнению с исходным уровнем, в дальнейшем достигнутые улучшения не сохранились — эффективность снизилась, между 3-м и 6-м месяцем не отмечено

Таблица 4. Показатели интенсивности болевого синдрома по ЧРШ исходно, через 1, 3 и 6 мес терапии, баллы, $M \pm m$

Table 4. Pain intensity scores according to the NRS at baseline, after 1, 3 and 6 months of therapy, scores, $M \pm m$

Шкала и период опроса	Группа КТ	Группа СТ	p^*
ЧРШ БШ:			
первичный опрос	6,15 $\pm$ 1,86	6,31 $\pm$ 1,14	0,803
через 1 мес	2,77 $\pm$ 0,73	4,31 $\pm$ 1,26	0,001
через 3 мес	1,46 $\pm$ 0,78	2,92 $\pm$ 1,0	<0,001
через 6 мес	0,69 $\pm$ 0,75	3,0 $\pm$ 1,41	<0,0001
p	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,017$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,88$	
ЧРШ БС:			
первичный опрос	6,78 $\pm$ 1,5	6,57 $\pm$ 1,90	0,69
через 1 мес	3,57 $\pm$ 1,1	4,70 $\pm$ 1,61	0,01
через 3 мес	2,04 $\pm$ 0,86	3,30 $\pm$ 1,29	<0,001
через 6 мес	1,04 $\pm$ 0,91	3,26 $\pm$ 1,48	<0,0001
p	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$	

Примечание. Значимость различий: p_1 — при сравнении значений показателей первичного опроса и опроса через 3 мес; p_2 — при сравнении значений показателей первичного опроса и опроса через 6 мес; p_3 — при сравнении значений показателей опросов через 3 и 6 мес; p^* — при сравнении значений показателей между группами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

значимого снижения ни шейной ($p = 0,88$), ни поясничной боли ($p = 1,0$; см. табл. 4).

При сравнении групп КТ и СТ по структуре распределения депрессивных и тревожных расстройств при первичном осмотре не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). На фоне терапии спустя 1, 3 и 6 мес между группами КТ и СТ существенных различий по опроснику Бека, РТ и ЛТ не выявлено, в обеих группах отмечалось улучшение показателей во времени (см. табл. 5), однако при сравнении показателей опроса через 3 и 6 мес группа КТ по опроснику Бека показала статистически значимое улучшение ($p = 0,04$), в то время как в группе СТ дальнейших изменений не отмечалось ($p = 0,14$).

При сравнении групп КТ и СТ по качеству жизни не обнаружено исходно статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Через 6 мес в группе КТ балл по PCS (физический компонент КЖ) повысился с 31,96 $\pm$ 6,6 до 50,07 $\pm$ 3,27 ($p < 0,001$), в то время как в группе СТ — с 34,57 $\pm$ 4,71 до 43,57 $\pm$ 3,17 ($p < 0,001$), для MCS в группе КТ отмечено улучшение КЖ по психическому компоненту с 38,33 $\pm$ 7,62 до 50,56 $\pm$ 3,27 ($p < 0,001$), в группе СТ — с 37,96 $\pm$ 5,29 до 44,75 $\pm$ 2,63 ($p < 0,001$). Несмотря на улучшение к 3-му месяцу физического и психического компонентов КЖ в группе СТ по сравнению с исходным уровнем, в дальнейшем достигнутые улучшения не сохранились (PCS: $p = 0,72$; MCS: $p = 0,82$).

Группы КТ и СТ не различались ($p > 0,05$) по функциональным нарушениям (опросник Освестри и ИОЖБШ) на исходном уровне. В группе КТ отмечается значимое улучшение функционального статуса в отношении БС по опроснику Освестри через 1, 3 и 6 мес ($p_1, p_2, p_3 < 0,001$), при этом межгрупповое различие появляется уже на 1-м месяце терапии ($p = 0,002$), а к 6-му месяцу усиливается ($p < 0,0001$). По ИОЖБШ существенная разница между группами появляется к 3-му и 6-му месяцу ($p < 0,001$), в первый месяц наблюдения статистически значимой разницы нет ($p = 0,14$). В группе СТ к 6-му месяцу отмечается нарастание показателей опросника Освестри и ИОЖБШ (рис. 1, 2).

Таблица 5. Показатели эмоционального состояния, качества жизни, функциональных нарушений в поясничной области и шеи исходно, через 1, 3 и 6 мес терапии в группах КТ и СТ, баллы, $M \pm m$

Table 5. Indicators of emotional state, quality of life, and functional impairments in the lumbar region and neck at baseline, after 1, 3 and 6 months of therapy in the CT and ST groups, scores, $M \pm m$

Показатель	Группа КТ				Группа СТ			
	до лечения	1 мес	3 мес	6 мес	до лечения	1 мес	3 мес	6 мес
РТ	34,44 $\pm$ 10,22	28,48 $\pm$ 8,9	23,81 $\pm$ 7,49	19,96 $\pm$ 6,94	33,43 $\pm$ 10,2	29,32 $\pm$ 8,46	25,29 $\pm$ 6,8	22,0 $\pm$ 5,1
ЛТ	45,56 $\pm$ 10,28	38,04 $\pm$ 7,86	33,93 $\pm$ 8,94	31,22 $\pm$ 5,61	44,39 $\pm$ 9,34	40,0 $\pm$ 7,06	35,39 $\pm$ 5,72	33,32 $\pm$ 5,09
Опросник Бека	13,96 $\pm$ 7,91	10,0 $\pm$ 5,58	7,41 $\pm$ 3,78	5,48 $\pm$ 2,73	14,75 $\pm$ 9,16	11,32 $\pm$ 6,81	8,32 $\pm$ 4,44	6,79 $\pm$ 2,88
Опросник SF-12:								
PCS-12	31,96 $\pm$ 6,6	39,93 $\pm$ 4,55	46,04 $\pm$ 4,31	50,07 $\pm$ 3,27	34,57 $\pm$ 4,71	39,0 $\pm$ 4,92	43,21 $\pm$ 4,04	43,57 $\pm$ 3,17
MCS-12	38,33 $\pm$ 7,62	42,22 $\pm$ 6,09	47,3 $\pm$ 4,31	50,56 $\pm$ 2,86	37,96 $\pm$ 5,29	41,54 $\pm$ 3,92	44,57 $\pm$ 3,13	44,75 $\pm$ 2,63
Опросник Освестри	41,7 $\pm$ 12,66	22,35 $\pm$ 4,77	15,57 $\pm$ 3,55	10,22 $\pm$ 2,54	40,0 $\pm$ 10,47	26,67 $\pm$ 3,27	27,62 $\pm$ 3,27	29,67 $\pm$ 4,24
ИОЖБШ	32,08 $\pm$ 12,72	19,92 $\pm$ 4,76	12,54 $\pm$ 4,36	8,08 $\pm$ 2,81	32,15 $\pm$ 11,53	22,46 $\pm$ 3,32	23,38 $\pm$ 4,5	25,23 $\pm$ 4,95

По данным проведенного корреляционного анализа, статистически значимая положительная корреляционная связь отмечена между интенсивностью БШ по ЧРШ и ИОЖБШ в группе КТ через 3 мес ($r_s=0,85$; $p=0,00$) и 6 мес ($r_s=0,72$; $p=0,01$; рис. 3).

Стоит отметить, что полная ремиссия на 6-м месяце наблюдения отмечена почти у половины ($n=12$; 44,4%) пациентов группы КТ (супер-респондеры) и не зафиксирована ни у одного пациента в группе СТ в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение. В проведенном исследовании продемонстрирована эффективность комплексного лечения у пациентов с ХНБШС и сопутствующим тревожным и депрессивным расстройством при совместном ведении неврологом и психиатром. На 3-м месяце наблюдения положительная динамика зафиксирована в обеих группах, однако в группе КТ отмечены более выраженные улучшения, что объясняется сочетанным использовани-

ем персонализированной ЛФК, индивидуальной образовательной программы. К 6-му месяцу в группе получающих комплексное лечение достигнутые улучшения сохранились, в то время как в группе стандартного лечения эффективность лечения снизилась. Симптомы тревоги, депрессии, высокий уровень кинезиофобии существенно препятствуют эффективному лечению, способствуя хронизации и поддержанию хронического течения ХНБШС, что обуславливает необходимость разработки более специфичных подходов к терапии [22–24]. Проведенное комплексное лечение с применением ЛФК, образовательной беседы с элементами КПТ приводит к более значимому наступлению клинического ответа в краткосрочной и долгосрочной перспективе. В настоящее время не отмечено преимущество определенных видов упражнений при ХНБШ и ХНБС [25, 26]. В отношении уменьшения боли при ХНБШ в краткосрочном периоде показали эффективность упражнения на контроль движений, пилатес, силовые тренировки, традиционные китайские упражнения (тайцзи, цигун) и йога [25]. Другой систематический обзор с метаанализом также продемонстрировал эффективность лечебных упражнений в отношении уменьшения боли и улучшения функциональных возможностей при ХНБШ [27], однако в том, что касается острой и подострой БШ, данных недостаточно [28]. У офисных работников эффективны выполнение упражнений на укрепление мышц шеи и правильная организация рабочего пространства [29, 30]. Обучение эргономике рабочего пространства в сочетании с ЛФК уменьшает боль, улучшает осанку и снижает функциональные ограничения [31, 32]. С.Р. McDowell и соавт. [33] продемонстрировали, что регулярная физическая активность может снизить риск тревожных расстройств, а М. Pearce и соавт. [34] показали положительное влияние физических упражнений на депрессивные симптомы. Согласно Кокрейновскому обзору 2025 г., при ХНБС наибольшую эффективность в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функциональной активности продемонстрировала ЛФК (различные виды, такие как общие упражнения, пилатес, йога, упражнения на контроль движений) и мультидисциплинарный подход. Психологические методы лечения (КПТ, оперантные подходы, биологическая обратная связь, метод релаксации) показали эффективность в отношении уменьшения интенсивности боли [35]. Другой метаанализ (217 рандомизи-

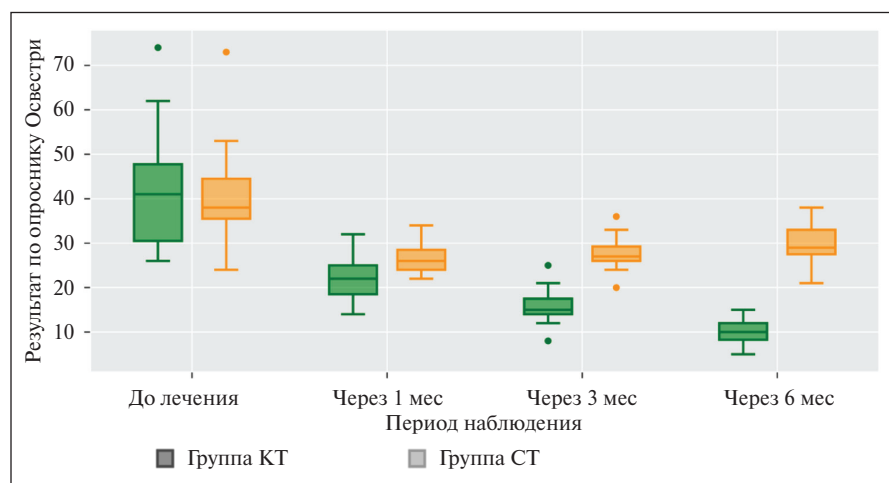


Рис. 1. Степень нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри до лечения, через 1, 3 и 6 мес в группах КТ и СТ

Fig. 1. Degree of functional impairment according to the Oswestry questionnaire before treatment, and at 1, 3 and 6 months in the CT and ST groups

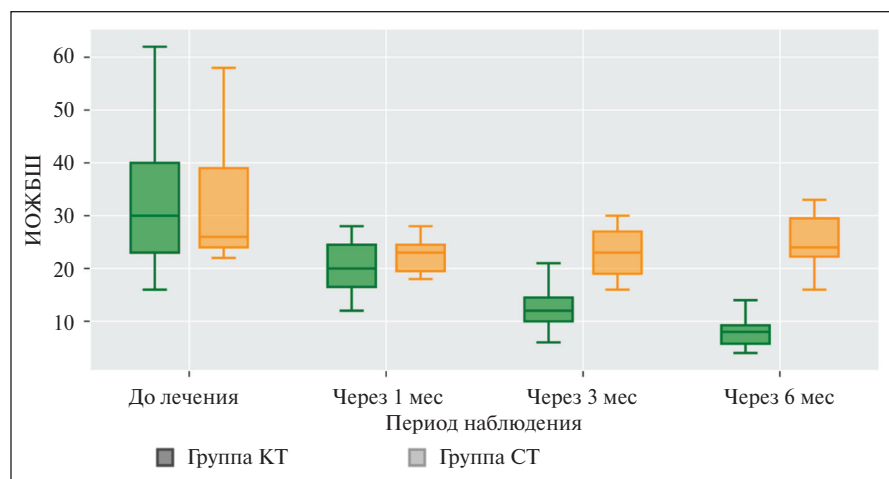


Рис. 2. ИОЖБШ до лечения, через 1, 3 и 6 мес в группах КТ и СТ

Fig. 2. NDI before treatment, at 1, 3 and 6 months in the CT and ST groups

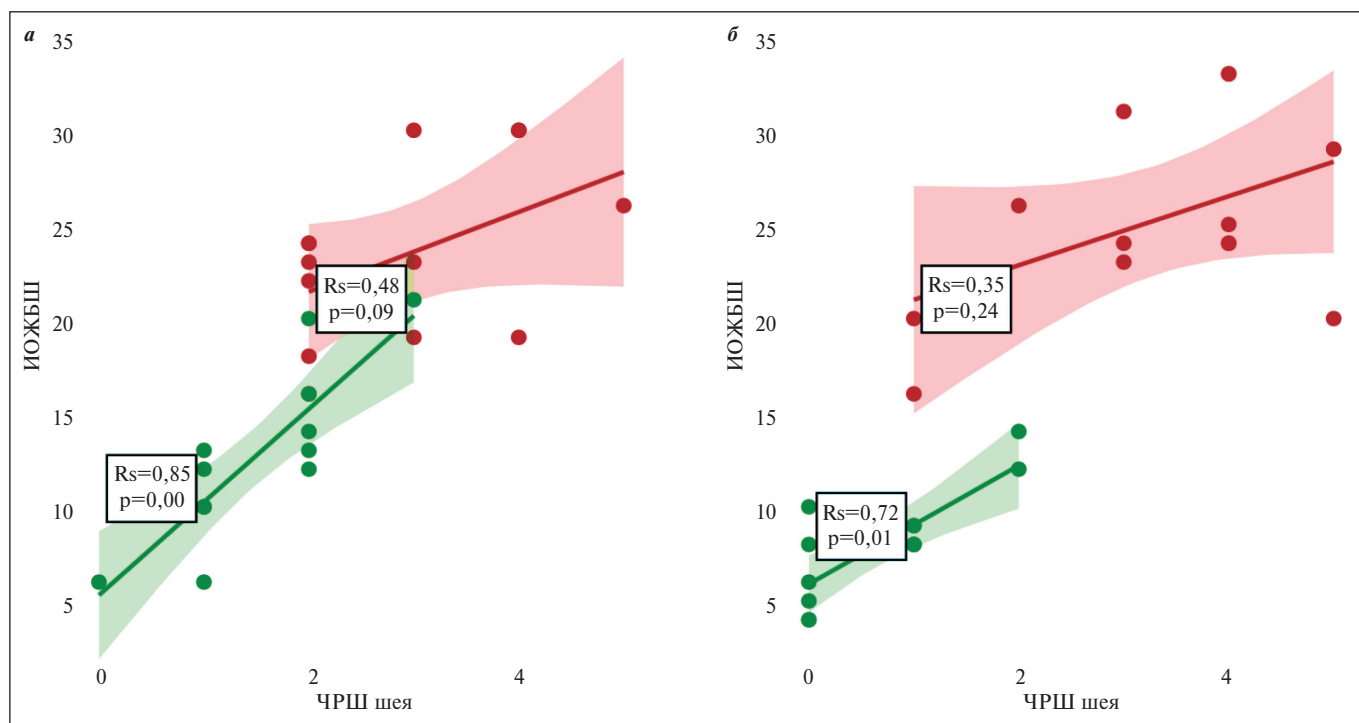


Рис. 3. Корреляционный анализ взаимосвязи между интенсивностью БШ по ЧРШ и баллом по ИОЖБШ через 3 мес (а) и через 6 мес (б) от начала лечения. Зеленым указаны значения для группы КТ, красным — для группы СТ¹

Fig. 3. Correlation analysis of the relationship between the intensity of NP according to the NRS and the NDI score at 3 months (a) and 6 months (b) from the start of treatment. Values for the CT group are shown in green, and those for the ST group in red

рованных клинических исследований — РКИ; 20 969 участников), опубликованный в 2021 г., продемонстрировал наибольшую эффективность в отношении снижения интенсивности боли и повышения функциональной активности при ХНБС для гимнастики по методу Пилатеса, гимнастики МакКензи, функциональной реабилитации (восстановительная функциональная гимнастика). Упражнения для развития гибкости показали эффективность в отношении увеличения функциональной активности [36]. Прогрессирование и хронизация ХНБШС тесно ассоциированы с коморбидными психическими расстройствами. М. Sidiq и соавт. [37] продемонстрировали эффективность образовательной программы при ХНБС в отношении снижения интенсивности боли, уменьшения ограничения жизнедеятельности и улучшения самочувствия пациента. В метаанализе 14 РКИ показана эффективность КПТ для снижения выраженности болевого синдрома, уменьшения выраженности кинезиофобии, депрессии и повышенной тревожности при ХНБШ [38]. L.N. Lin и соавт. [39] продемонстрировали эффективность образовательной программы при ХНБШ в отношении уменьшения кинезиофобии и интенсивности боли.

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

Устойчивый клинический эффект в лечении хронической БШ и БС у большинства пациентов, вероятно, был достигнут благодаря комплексному подходу, включающему персонализированную ЛФК, воздействующую на факторы хронизации боли, коррекцию эргономики, образовательную программу и адекватную фармакотерапию.

Ограничением данного исследования является малая выборка пациентов в одном центре, поэтому в дальнейшем требуется проведение более крупных многоцентровых исследований с участием пациентов с ХНБШС и верифицированным тревожным или депрессивным расстройством.

Заключение. Комплексный подход (с участием психиатра) в терапии пациентов с ХНБШС и психическими нарушениями (тревожное и депрессивное расстройство) приводит к более значимому наступлению клинического ответа в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Лекарственная терапия психического заболевания приводит к улучшению эмоционального фона и уменьшению боли, а комплексный подход позволяет достичь стойкого и значимого снижения болевого синдрома, улучшения функционального статуса и качества жизни. Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода, направленного на коррекцию как физических проявлений боли, так и эмоциональных нарушений, а также клинической верификации диагноза психиатром перед началом терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 May 22;5(6):e316–e329. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00098-X
2. GBD 2021 Neck Pain Collaborators. 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 Mar;6(3):e142–e155. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00321-1
3. Волеь БА, Петелин ДС, Рожков ДО. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):17–24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-17-24 Volel BA, Petelin DS, Rozhkov DO. Chronic back pain and mental disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):17–24 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-17-24
4. Carlsson AC, Wändell P, Ösby U, et al. High prevalence of diagnosis of diabetes, depression, anxiety, hypertension, asthma and COPD in the total population of Stockholm, Sweden – a challenge for public health. *BMC Public Health*. 2013;13:670. doi: 10.1186/1471-2458-13-670
5. Maske UE, Buttery AK, Beesdo-Baum K, et al. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J Affect Disord*. 2016;190:167–77. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.006
6. Johansson R, Carlbring P, Heedman A, et al. Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life. *Peer J*. 2013;1:e98. doi: 10.7717/peerj.98
7. Aaron RV, Ravits SG, Carnahan ND, et al. Prevalence of Depression and Anxiety Among Adults With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e250268. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2025.0268
8. Романов ДВ, Петелин ДС, Волеь БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2018;(1):38–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Medical Council*. 2018;(1):38–45 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45
9. Петелин ДС, Анпилогова ЕМ, Толоконин АО и др. Роль психотравмирующих событий, личностных особенностей и психических расстройств в формировании хронических болевых синдромов. *Неврологический вестник*. 2024;LVI(2):157–67. doi: 10.17816/nb632149 Petelin DS, Anpilogova EM, Tolokonin AO, et al. The role of stressful traumatic events, personality traits and psychiatric disorders in the formation of chronic pain syndromes. *Neurology Bulletin*. 2024;LVI(2):157–67 (In Russ.). doi: 10.17816/nb632149
10. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ и др. Тревожные расстройства в общей медицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):110–8. doi: 10.21518/ms2023-053 Petelin DS, Sorokina OYu, Troshina DV, et al. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Medical Council*. 2023;17(3):110–8 (In Russ.). doi: 10.21518/ms2023-053
11. Bondesson E, Larrosa Pardo F, Stigmar K, et al. Comorbidity between pain and mental illness – Evidence of a bidirectional relationship. *Eur J Pain*. 2018;22(7):1304–11. doi: 10.1002/ejp.1218
12. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
13. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества 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
14. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Общественная организация «Российское общество психиатров». 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3 Depressive episode, Recurrent depressive disorder. Clinical recommendations. Public organization “Russian Society of Psychiatrists”. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3
15. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Общественная организация «Российское общество психиатров». 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 Generalized anxiety disorder. Clinical recommendations. Public organization “Russian Society of Psychiatrists”. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (In Russ.).
16. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S240–S252. doi: 10.1002/acr.20543
17. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991–2008. *J Manipulative Physiol Ther*. 2008;31(7):491–502. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.08.006
18. Smeets R, Kōke A, Lin CW, et al. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S158–S173. doi: 10.1002/acr.20542
19. Spielberger CD. Test Anxiety Inventory: Preliminary professional manual. Menlo Park; 1980.
20. Beck AT, Steer RA, Brown G. Beck Depression Inventory – II [Database record]. APA PsycTests; 1996. doi: 10.1037/t00742-000
21. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
22. Парфенов ВА, Алексеева ЛИ, Вахнина НВ и др. Скелетно-мышечная боль в спине, вопросы оптимизации диагностики и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(6):135–42. doi: 10.14412/2074-2711-2025-6-135-142 Parfenov VA, Alekseeva LI, Vakhnina NV, et al. Musculoskeletal back pain, issues of optimizing diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):135–42 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-6-135-142
23. Мухаметзянова АХ, Парфенов ВА. Ошибки и оптимизация ведения пациентов с хронической люмбагией: обсуждение на основе клинического наблюдения. *Медицинский совет*. 2024;18(22):47–52. doi: 10.21518/ms2024-472

- Mukhametzyanova AKh, Parfenov VA. Errors and optimization of management of patients with chronic lumbalgia: Discussion based on the clinical observation. *Medical Council*. 2024;18(22):47-52 (In Russ.). doi: 10.21518/ms2024-472
24. Исайкин АИ, Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95
- Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):90-5 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95
25. 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 Musculoskeletal Disord*. 2023;24(1):806. doi: 10.1186/s12891-023-06930-9
26. Grooten WJA, Boström C, Dederling A, et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic low back pain — a systematic review of systematic reviews. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2022;23(1):801. doi: 10.1186/s12891-022-05722-x
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 Musculoskeletal Rehabil*. 2025;38(3):407-19. doi: 10.1177/10538127241304110
28. 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;36:213-20. doi: 10.1016/j.jbmt.2023.07.010
29. Frutiger M, Borotkanics R. Systematic Review and Meta-Analysis Suggest Strength Training and Workplace Modifications May Reduce Neck Pain in Office Workers. *Pain Pract*. 2021;21(1):100-31. doi: 10.1111/papr.12940
30. Tersa-Mirallès C, Bravo C, Bellon F, et al. Effectiveness of workplace exercise interventions in the treatment of musculoskeletal disorders in office workers: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(1):e054288. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054288
31. Dandale C, Telang PA, Kasatwar P. The Effectiveness of Ergonomic Training and Therapeutic Exercise in Chronic Neck Pain in Accountants in the Healthcare System: A Review. *Cureus*. 2023;15(3):e35762. doi: 10.7759/cureus.35762
32. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, et al. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *J Phys Ther*. 2018;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.jbpt.2017.09.003
33. McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR, et al. Physical Activity and Anxiety: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Prev Med*. 2019;57(4):545-56. doi: 10.1016/j.amepre.2019.05.012
34. Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609
35. 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;3(3):CD014691. doi: 10.1002/14651858.CD014691.pub2
36. Fernandez-Rodriguez R, Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, et al. Best Exercise Options for Reducing Pain and Disability in Adults With Chronic Low Back Pain: Pilates, Strength, Core-Based, and Mind-Body. A Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(8):505-21. doi: 10.2519/jospt.2022.10671
37. Sidiq M, Muzaffar T, Janakiraman B, et al. Effects of pain education on disability, pain, quality of life, and self-efficacy in chronic low back pain: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2024;19(5):e0294302. doi: 10.1371/journal.pone.0294302
38. Ploutarchou G, Savva C, Karagiannis C, et al. The effectiveness of cognitive behavioural therapy in chronic neck pain: A systematic review with meta-analysis. *Cogn Behav Ther*. 2023;52(5):523-63. doi: 10.1080/16506073.2023.2236296
39. Lin LH, Lin TY, Chang KV, et al. Pain neuroscience education for reducing pain and kinesiophobia in patients with chronic neck pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2024;28(2):231-43. doi: 10.1002/ejp.2182

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.12.2025 / 10.03.2026 / 11.03.2026

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.

Мухаметзянова А.Х. <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

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

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

Ичунь Джау <https://orcid.org/0009-0009-3154-6499>

Мандра Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

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

Трудности диагностики бессудорожного эпилептического статуса



Пушкарь Т.Н.¹, Комолова Л.Ю.¹, Власов П.Н.²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко»

Минобороны России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

¹Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., 1–3, стр. 1; ²Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Бессудорожный эпилептический статус (БЭС) представляет собой клинически сложно диагностируемую форму эпилептического статуса (ЭС), часто проявляющуюся острым/подострым нарушением сознания без выраженных двигательных феноменов. Ограниченность клинической симптоматики и вариабельность электроэнцефалографических (ЭЭГ-) паттернов обуславливают высокий риск поздней диагностики и неблагоприятных исходов. Имеется мало данных о частоте выявления БЭС у пациентов с нарушением сознания неясного генеза, его клинических особенностях, этиологической структуре и результатах длительного видео-ЭЭГ-мониторинга.

Цель исследования — изучение частоты встречаемости БЭС у пациентов с нарушением сознания неясного генеза, описание структуры БЭС с позиций этиологии и семиологии, а также анализ результатов длительного видео-ЭЭГ-мониторинга при данном состоянии.

Материал и методы. Проведен анализ данных 73 взрослых пациентов с подозрением на БЭС, которым выполнялся непрерывный видео-ЭЭГ-мониторинг. Диагностика осуществлялась с использованием Зальцбургских критериев (2015) в сочетании со стандартизированной терминологией Американского общества клинической нейрофизиологии (American Clinical Neurophysiology Society, ACNS; 2021). В исследуемую группу включены 32 пациента с подтвержденным диагнозом БЭС.

Результаты. БЭС был верифицирован у 32 (43,8%) пациентов. У подавляющего большинства из них (84,4%) состояние протекало на фоне комы, у 15,6% отмечалось снижение уровня сознания, имитировавшее афатические и когнитивные расстройства. В 53,1% случаев БЭС развивался как трансформация из судорожного ЭС, в 46,9% возник первично. Лишь у 37,5% пациентов ранее была диагностирована эпилепсия (идиопатическая генерализованная эпилепсия — $n=7$; фокальная структурная эпилепсия — $n=5$); в остальных случаях БЭС носил острый симптоматический характер, наиболее частые причины — синдром впервые выявленного рефрактерного эпилептического статуса (New-Onset Refractory Status Epilepticus, NORSE), острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, гипоксическая и метаболическая энцефалопатия. По результатам анализа ЭЭГ достоверный БЭС подтвержден у 81,2% пациентов, вероятный — у 18,8%. На фоне проводимого лечения только у 8 (25%) пациентов БЭС был купирован препаратами первой и второй линии. В остальных случаях ($n=24$; 75%) потребовалась медикаментозная седация. Таким образом, преобладали рефрактерные и суперрефрактерные формы заболевания, летальность составила 21,9%.

Заключение. БЭС является частой и недооцененной причиной нарушения сознания, особенно у пациентов в критических состояниях. Своевременное применение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и активная диагностическая тактика имеют ключевое значение для раннего выявления БЭС и оптимизации лечения.

Ключевые слова: бессудорожный эпилептический статус; Зальцбургские критерии; электроэнцефалография.

Контакты: Татьяна Николаевна Пушкарь; tn.pushkar@gmail.com

Для цитирования: Пушкарь Т.Н., Комолова Л.Ю., Власов П.Н. Трудности диагностики бессудорожного эпилептического статуса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):28–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-28-35>

The challenges of diagnosing non-convulsive status epilepticus

Pushkar T.N.¹, Komolova L. Yu.¹, Vlasov P.N.²

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia, Moscow;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1–3, Gospitalnaya Sq., Build. 1, Moscow 105094, Russia; ²4, Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is a clinically difficult-to-diagnose form of status epilepticus, often presenting as acute or subacute impairment of consciousness without marked motor symptoms. The limited clinical symptoms and variability of electroencephalographic (EEG) patterns result in a high risk of delayed diagnosis and poor outcomes. There is little data on the frequency of NCSE in patients with impaired consciousness of unclear etiology, its clinical features, etiological structure, and the results of long-term video-EEG monitoring.

Objective: to investigate the prevalence of NCSE in patients with altered consciousness of unknown etiology, to describe the characteristics of NCSE from the perspectives of etiology and semiology, and to analyze the results of long-term video-EEG monitoring in this condition.

Material and methods. Data from 73 adult patients with suspected NCSE who underwent continuous video-EEG monitoring were analyzed. Diagnosis was made using the Salzburg criteria (2015) in conjunction with the standardised terminology of the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS, 2021). The study group included 32 patients with a confirmed diagnosis of NCSE.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):28–35

Results. NCSE was confirmed in 32 (43.8%) patients. In the vast majority of these (84.4%), the condition occurred against a background of coma; in 15.6%, a reduced level of consciousness was observed, mimicking aphasic and cognitive disorders. In 53.1% of cases, NCSE developed as a transformation from convulsive status epilepticus, whilst in 46.9% it occurred as a primary event. Only 37.5% of patients had previously been diagnosed with epilepsy (idiopathic generalized epilepsy – $n=7$; focal structural epilepsy – $n=5$); in the remaining cases, NCSE was acute and symptomatic in nature, with the most common causes being New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE), acute cerebrovascular accident, traumatic brain injury, hypoxic and metabolic encephalopathy. Based on EEG analysis, definite NCSE was confirmed in 81.2% of patients, and probable NCSE in 18.8%. During treatment, NCSE was controlled with first- and second-line drugs in only 8 (25%) patients. In the remaining cases ($n=24$; 75%), pharmacological sedation was required. Thus, refractory and super-refractory forms of the condition predominated, with a mortality rate of 21.9%.

Conclusion. NCSE is a common yet under-recognised cause of altered consciousness, particularly in critically ill patients. The timely use of long-term video-EEG monitoring and a active diagnostic approach are crucial for the early detection of NCSE and the optimisation of treatment.

Keywords: nonconvulsive status epilepticus; Salzburg criteria; EEG.

Contact: Tatiana Nikolaevna Pushkar; tn.pushkar@gmail.com

For citations: Pushkar TN, Komolova LYu, Vlasov PN. The challenges of diagnosing non-convulsive status epilepticus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2026;18(2):28–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-28-35>

Бессудорожный эпилептический статус (БСЭС) – это форма эпилептического статуса (ЭС), не сопровождающаяся выраженными двигательными проявлениями [1]. Клиническое предположение этого диагноза у пациентов с острым/подострым нарушением сознания возникает при отсутствии иного очевидного объяснения их состояния. Ограниченность клинических проявлений существенно затрудняет своевременное распознавание БСЭС. Классификация БСЭС основывается на степени нарушения сознания, а также на электроэнцефалографических (ЭЭГ-) паттернах, в соответствии с которыми выделяют генерализованные и фокальные формы [1].

Классификация БСЭС

В.1. БСЭС с комой (в том числе ЭС «с минимальными проявлениями»)

В.2. БСЭС без комы

В.2.а. Генерализованный

В.2.а.а. Статус типичных абсансов

В.2.а.б. Статус атипичных абсансов

В.2.а.с. Статус абсансов с микклониями

В.2.б. Фокальный

В.2.б.а. Без нарушения сознания (aura continua, с вегетативными, сенсорными, зрительными, обонятельными, вкусовыми, эмоциональными/психическими/эмпирическими или слуховыми симптомами)

В.2.б.б. Афатический статус

В.2.б.с. С нарушением сознания

В.2.с. Неизвестно, является ли фокальным или генерализованным

В.2.с.а. Вегетативный ЭС

Непрерывная электроэнцефалография (ЭЭГ) является наиболее чувствительным методом выявления бессудорожных эпилептических приступов и БСЭС. Вместе с тем ЭЭГ-диагностика БСЭС может представлять значительные

трудности даже для экспертов в области клинической нейрофизиологии, несмотря на наличие разработанных и валидированных диагностических критериев [2].

На протяжении последних лет предлагались различные ЭЭГ-критерии с целью унификации алгоритмов диагностики БСЭС в клинической практике [3, 4]. В настоящее время наибольшее распространение получили Зальцбургские критерии диагностики БСЭС (2015) в сочетании с терминологией, предложенной Американским обществом клинической нейрофизиологии (American Clinical Neurophysiology Society, ACNS; версия 2021 г.) [5, 6]. Зальцбургские критерии были впоследствии подтверждены той же исследовательской группой в ретроспективном исследовании, продемонстрировав высокую диагностическую точность в выявлении БСЭС с чувствительностью 98% и специфичностью 90% [7]. Однако в более позднем внешнем ретроспективном исследовании, выполненном коллективом из Нидерландов, диагностическая точность указанных критериев оказалась ниже, также отмечалась меньшая межэкспертная согласованность по сравнению с ранее опубликованными данными [8].

Цель исследования – изучение частоты встречаемости БСЭС у пациентов с нарушением сознания неясного генеза, описание структуры БСЭС с позиций этиологии и семиологии, а также анализ результатов длительного видео-ЭЭГ-мониторинга при данном состоянии.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты, которым выполнялся непрерывный ЭЭГ-мониторинг в связи с изменением уровня сознания при подозрении на БСЭС, а именно:

- пациенты, поступившие на обследование в связи с первым эпизодом острого нарушения сознания без каких-либо выраженных сопутствующих двигательных феноменов и при отсутствии иного очевидного объяснения данного состояния;
- пациенты с сохраняющимся нарушением сознания после клинического эпилептического приступа, сопровождавшегося двигательными проявлениями.

Всего обследовано 73 взрослых пациента с подозрением на БСЭС. Из них у 27 пациентов отмечались судороги, которые в результате лечения регрессировали, однако со-

хранялось нарушение сознания. У 46 пациентов исходно судорог в клинической картине не было, однако имеющееся нарушение уровня сознания вызвало сомнения у лечащего врача и не всегда могло быть объяснено текущим заболеванием, что требовало исключения БСЭС. При постановке диагноза использовались Зальцбургские критерии БСЭС (2015) на основе терминологии ACNS (2021) [5, 6]. У 41 пациента ритмические и периодические разряды отсутствовали, это позволило исключить диагноз БСЭС. У оставшихся 32 пациентов ЭЭГ-картина соответствовала диагностическим критериям БСЭС, что дало основание подтвердить диагноз и включить их в исследуемую группу.

Результаты. По итогам клиничко-ЭЭГ-обследования обследования БСЭС был верифицирован у 32 пациентов. Среди них подавляющее большинство обследованных ($n=27$; 84,4%) на момент диагностики находились в состоянии комы. У остальных пациентов ($n=5$; 15,6%) уровень сознания был понижен и проявлялся замедленностью мыслительных процессов, преходящей гемианопсией, нарушениями понимания обращенной речи. Эти проявления создавали значительные трудности клинической интерпретации и требовали проведения дифференциальной диагностики, прежде всего с афатическими расстройствами.

В подгруппе пациентов с **БСЭС, протекавшим на фоне комы**, более чем в половине наблюдений ($n=16$; 59,3%) первоначально был диагностирован судорожный эпилептический статус (СЭС), который в дальнейшем на фоне проводимой терапии трансформировался в бессудорожную форму. У остальных пациентов данной подгруппы ($n=11$; 40,7%) БСЭС развился первично.

Среди пациентов с **БСЭС без комы** лишь в одном случае в дебюте заболевания регистрировалась фокальная моторная форма ЭС в виде брахиальных клонических приступов, у остальных пациентов ($n=4$) отмечался бессудорожный вариант ЭС (см. таблицу).

В исследуемой группе были представлены как пациенты с ранее верифицированным диагнозом эпилепсии, у которых развитие ЭС произошло на фоне уже существующего заболевания ($n=12$; 37,5%), так и лица без установленной эпилепсии, для которых ЭС стал первым клиническим проявлением заболевания ($n=20$; 62,5%).

Подгруппу пациентов с **ранее установленной эпилепсией** составили преимущественно случаи идиопатической генерализованной эпилепсии с вариабельным фенотипом ($n=7$; 58,3%), реже наблюдалась фокальная структурная эпилепсия вследствие ранее перенесенного поражения головного мозга ($n=5$; 41,7%; рис. 1). В подавляющем большинстве наблюдений ($n=8$; 66,7%) причиной развития ЭС у пациентов данной подгруппы были нарушения в проведении лекарственной терапии, включая пропуски приема, снижение суточной дозы, вплоть до самостоятельной отмены противоэпилептического препарата (ПЭП), использование лекарственных средств с потенциально значимыми межлекарственными взаимодействиями.

Анализ этиологии БСЭС у пациентов **без ранее установленной эпилепсии** ($n=20$) показал, что в подавляющем большинстве случаев ЭС носил острый симптоматический характер и был диагностирован у 18 пациентов, что составило 90% наблюдений (рис. 2). В рамках данной категории наиболее частой причиной развития ЭС являлся синдром впервые выявленного рефрактерного эпилептического ста-

Распределение пациентов с БСЭС на основании степени нарушения сознания и клинических проявлений, n (%)

Classification of patients with NCSE based on the degree of impaired consciousness and clinical manifestations, n (%)

Подгруппа пациентов	СЭС → БСЭС (n=17)	Изначально БСЭС (n=15)
БСЭС с комой (n=27)	16 (59,3)	11 (40,7)
БСЭС без комы (n=5)	1 (20)	4 (80)

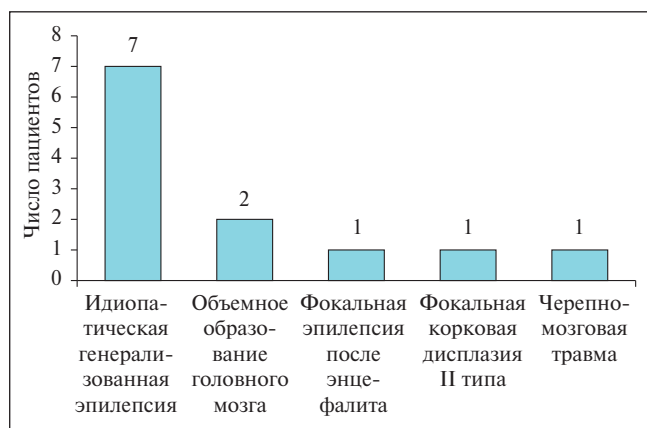


Рис. 1. Этиология БСЭС у пациентов с эпилепсией
Fig. 1. The etiology of NCSE in patients with epilepsy

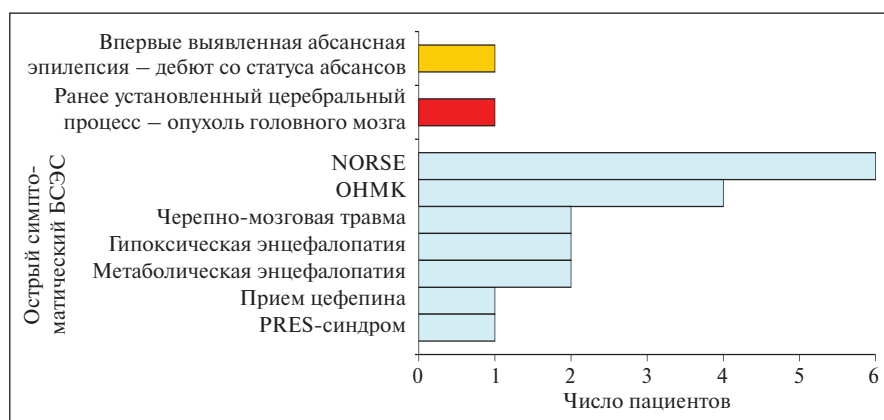


Рис. 2. Этиология БСЭС у пациентов без эпилепсии
Fig. 2. The etiology of NCSE in patients without epilepsy

туса (New-Onset Refractory Status Epilepticus, NORSE), диагностированный у 6 (30%) пациентов, на втором месте по частоте было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 20% (n=4). Реже в качестве этиологического фактора выступали черепно-мозговая травма, гипоксическое поражение головного мозга и метаболическая энцефалопатия — по два случая в каждой подгруппе (по 10%). Единичные наблюдения были связаны с токсическим действием лекарственного препарата (цефепим); развитием синдрома обратимой задней энцефалопатии (PRES-синдром); на фоне ранее установленного церебрального процесса — опухоли головного мозга (по одному случаю в каждой категории). Всего в одном наблюдении был впервые выставлен диагноз абсансной эпилепсии, дебютировавшей со статуса абсансов (n=1; 5%).

По результатам первичного анализа ЭЭГ более чем у половины обследованных ЭЭГ-паттерны уже при первоначальной оценке полностью соответствовали критериям достоверного БСЭС и позволяли установить данный диаг-

ноз без необходимости дополнительной интерпретации (n=17; 53,1%).

В остальных случаях ЭЭГ-картина не отвечала всем диагностическим критериям достоверного БСЭС и была расценена как иктально-интериктальный континуум (ИИК), соответствующий вероятному БСЭС (n=15; 46,9%). Наиболее часто (n=7) регистрировалась латерализованные периодические разряды (ЛПР). Латерализованная ритмическая дельта-активность (ЛРДА) и генерализованные периодические разряды (ГПР) отмечались одинаково часто — по четыре случая в каждой группе. Эти наблюдения требовали динамического ЭЭГ-мониторинга, сопоставления с клиническими данными и оценки ответа на противоэпилептическую терапию для уточнения характера выявленных изменений. Всем пациентам из группы вероятного БСЭС была проведена медикаментозная проба с внутривенным болюсным введением ПЭП. Проба и оценка ее результатов выполнялись в соответствии с разработанным алгоритмом 2023 г. [9].

Алгоритм пробы с ПЭП при оценке ИИК, адаптированный [9]

1. Для выполнения пробы могут использоваться бензодиазепины (диазепам, мидазолам) или внутривенные формы ПЭП (леветирацетам, вальпроевая кислота, лакосамид).
2. В первую очередь следует применять внутривенные ПЭП. Это позволяет повысить вероятность клинического улучшения без фармакологически обусловленной седации.
3. Введение препаратов рекомендуется осуществлять во время записи ЭЭГ и под ее непрерывным контролем.
4. Начальная доза ПЭП составляет две трети максимальной нагрузочной дозы, применяемой при СЭС. При отсутствии клинического эффекта или при неясном ответе на введенную дозу (после адекватного периода наблюдения; см. пункт 5) допускается введение оставшейся трети максимальной нагрузочной дозы.
5. После введения начальной дозы рекомендуется провести мониторинг в течение 15 мин для оценки динамики ЭЭГ. При отсутствии ответа по данным ЭЭГ следует ввести оставшуюся часть полной дозы и продолжить наблюдение еще 30–60 мин.
6. Мидазолам и диазепам рекомендуется вводить малыми дозами с постепенным титрованием каждые 2–3 мин под контролем ЭЭГ и клинического состояния пациента. Такой подход позволяет минимизировать риск седации, которая может затруднить интерпретацию клинического улучшения.
7. ИИК продолжается непрерывно не менее 10 мин либо имеет общую продолжительность $\geq 20\%$ в любом 60-минутном отрезке записи. При этом ИИК может сопровождаться спонтанными прерываниями, не связанными с введением лекарственных препаратов.
8. В ответ на внутривенное введение ПЭП на ЭЭГ должен появиться интервал без признаков ИИК, непрерывная продолжительность которого составляет не менее 1 мин и при этом как минимум в три раза превышает максимальную продолжительность предшествующего спонтанного интервала без ИИК (если таковой имелся).
9. У пациентов, не находящихся в коме, для определения положительного ответа ЭЭГ применяются следующие рекомендации: при известной исходной фоновой частоте ЭЭГ ожидается возврат к исходному уровню (возможны незначительные диффузные или очаговые замедления) либо появление ранее отсутствовавших нормальных ЭЭГ-признаков, например веретенообразных волн сна или заднего доминирующего ритма.
10. Клинический ответ может проявляться улучшением уровня сознания или разрешением очагового дефицита, наблюдаемого во время приступа. Для объективной оценки эффекта рекомендуется использовать стандартизированные методы обследования или шкалы. Существенным считается, если состояние пациента улучшается как минимум на одну ступень по соответствующей шкале.

В ходе анализа ЭЭГ и клинического состояния пациентов с ИИК были выделены два вида реакции на диагностическое введение ПЭП. В пяти случаях наблюдалось клинико-ЭЭГ-улучшение, что позволило перевести этих пациентов в группу достоверного БСЭС. У 10 пациентов клини-

ческого улучшения не отмечалось, поэтому им сохраняли диагноз вероятного БСЭС. При дальнейшем ЭЭГ-мониторинге у четверых из них были зарегистрированы паттерны с пространственно-временной эволюцией, что также позволило отнести их к категории достоверного БСЭС (рис. 3).

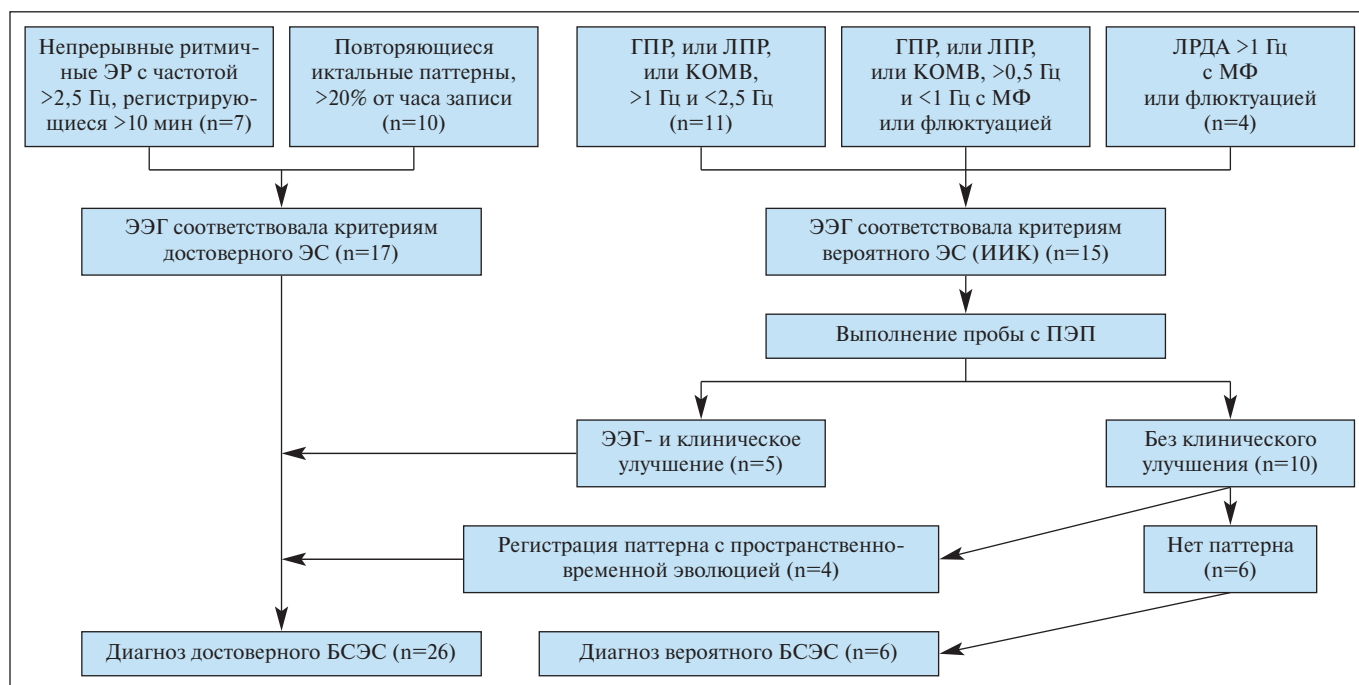


Рис. 3. Алгоритм диагностики БСЭС.

ЭР — эпилептиформные разряды; КОМВ — комплекс «острая — медленная волна»; МФ — модифицирующий фактор

Fig. 3. The NCSE diagnostic algorithm

Таким образом, достоверный БСЭС был подтвержден у 26 (81,2%) пациентов, тогда как вероятный БСЭС диагностирован у 6 из 32 пациентов (18,8%).

Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России с применением максимальных суточных доз ПЭП. По стадиям ответа на терапию выделены пациенты с ранним (n=5; 15,6%), установленным (n=3; 9,4%), рефрактерным (n=11; 34,4%) и суперрефрактерным (n=13; 40,6%) БСЭС. Таким образом, доминировали пациенты с рефрактерным и суперрефрактерным статусом, и только у восьми пациентов была достигнута эффективность терапии препаратами первой и второй линии, что позволило избежать проведения внутривенной анестезии. Летальный исход наступил в семи случаях (21,9%), а именно: у трех пациентов с NORSE, двух пациентов с гипоксическим поражением головного мозга, одного с ОНМК и одного с объемным образованием головного мозга.

Ниже приводим успешно купированный клинический случай БСЭС без комы, необычный тем, что диагноз был установлен на амбулаторном приеме, а не в условиях стационара.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 54 лет, обратился на амбулаторный прием в сопровождении супруги. Сведения об анамнезе были получены от нее: мужчина ранее наблюдался с диагнозом «эпилепсия». Первые тонико-клонические приступы у пациента возникли в возрасте 49 лет, утром после сна. За сутки до этого события отмечались замедленность, ошибки в ответах на вопросы. Магнитно-резонансная томография головного мозга патологии не выявила, а при ру-

тинной ЭЭГ эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг не проводился. В связи с эпизодически возникающими редкими генерализованными тонико-клоническими приступами пациенту был назначен левитирацетам в дозе 1500 мг/сут, что обеспечило полную ремиссию приступов в течение полутора лет.

На момент обращения, со слов жены, за два дня до визита к epileptологу у пациента вновь появилось заторможенное состояние, возникла «путаница в пространстве и времени», ответы на вопросы стали неадекватными. Пропуск приема ПЭП категорически отрицался.

При осмотре пациент находился в сознании, менингеальные симптомы отсутствовали, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Он был несколько заторможен, дезориентирован в месте и времени. Простые команды (поднять руки, высунуть язык) выполнял без ошибок. Однако допускались ошибки при ответах: он неправильно назвал дату рождения и вместо имени супруги указал имя дочери. Учитывая наличие эпилепсии в анамнезе, а также схожесть текущего состояния с состоянием за день до первого приступа, был заподозрен БСЭС. Для верификации диагноза была незамедлительно выполнена ЭЭГ, которая выявила непрерывные эпилептиформные комплексы «спайк/полиспайк — медленная волна» с частотой >2,5 Гц, регистрируемые свыше 10 мин (рис. 4). Данная картина соответствует Зальцбургским критериям ЭС 2015 г.

В соответствии с классификацией 2015 г. пациенту был установлен диагноз «БСЭС без комы». С целью купирования статуса ему была проведена внутривенная терапия вальпроевой кислотой в дозе 1500 мг. Уже через час после введения препарата отмечено выраженное клиническое улучшение: паци-

ент стал полностью контактен, давал корректные ответы на вопросы, был ориентирован в месте, времени и собственной личности. Вместе с тем сохранялась амнезия на события, предшествующие осмотру, включая путь в поликлинику и факт консультации невролога.

При контрольном ЭЭГ-исследовании через 1,5 ч после внутривенного введения вальпроата зарегистрирована нормальная фоновая активность с единичными субклиническими

генерализованными эпилептиформными разрядами, что в совокупности с данными анамнеза послужило основанием для установления диагноза идиопатической генерализованной эпилепсии с поздним дебютом в возрасте 49 лет (рис. 5). Исходя из этого было рекомендовано заменить левитирацетам на вальпроевую кислоту в суточной дозе 2000 мг.

По данным шестимесячного катamnестического наблюдения, рецидивов эпилептических приступов не отмечено.

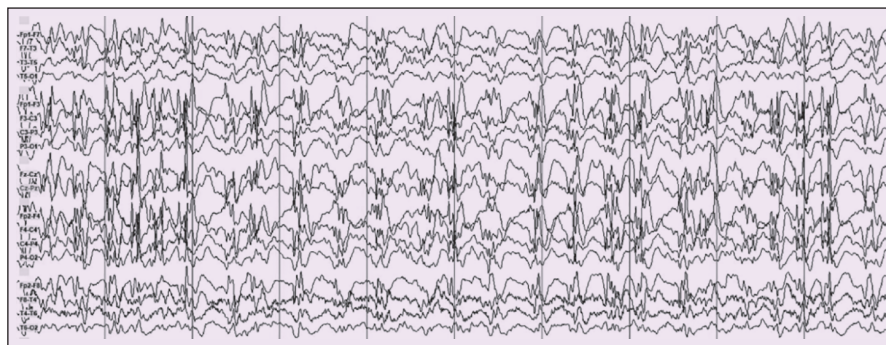


Рис. 4. Эпоха записи ЭЭГ пациента в состоянии измененного сознания на амбулаторном приеме.

Регистрируются генерализованные разряды с частотой $>2,5$ Гц

Fig. 4. A period during which an EEG was recorded from a patient in an altered state of consciousness during an outpatient consultation.

Generalised discharges with a frequency of >2.5 Hz are recorded

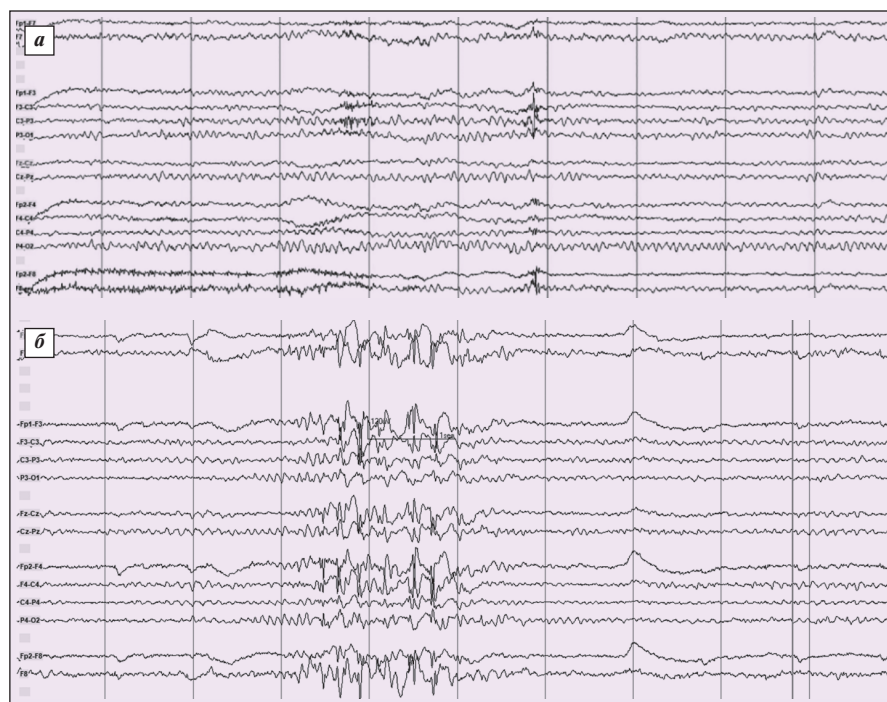


Рис. 5. Эпоха записи ЭЭГ через 1,5 ч после проведенного лечения (а, б).

Регистрируются нормальная ритмика, альфа-ритм в затылочных отведениях и одиночные субклинические эпилептиформные

генерализованные разряды комплексов «острая — медленная волна»

Fig. 5. EEG recording 1.5 hours after treatment (a, b). Normal rhythm, alpha rhythm in the occipital leads and isolated subclinical epileptiform generalised discharges of sharp — slow wave complexes are recorded

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на значительную долю случаев БСЭС среди пациентов с нарушением сознания неясной этиологии: частота БСЭС составила 43,8%, что сопоставимо с результатами, представленными в ранее опубликованных работах [10–13], и может достигать 48%.

В то же время в ряде публикаций сообщается о существенно более низкой частоте выявления БСЭС. В частности, при анализе ЭЭГ у пациентов, находившихся в коме и не имевших клинических проявлений судорожной активности, БСЭС диагностировался лишь в 8% случаев [14]. Различия между указанными результатами и данными настоящего исследования, вероятно, объясняются неоднородностью дизайна исследований. Так, в работе A.R. Towne и соавт. [14] ЭЭГ выполнялась всем пациентам в коме вне зависимости от наличия клинического подозрения на БСЭС. В отличие от этого, в настоящем исследовании в анализ включались исключительно пациенты с клиническим подозрением на БСЭС.

У большинства обследованных пациентов с БСЭС (84,4%) отмечалось снижение уровня сознания до комы. Такое распределение представляется закономерным и соответствует современным данным о том, что БСЭС часто развивается в контексте тяжелого поражения головного мозга — гипоксического, метаболического, токсического, аутоиммунного или структурного генеза, что, как правило, сопровождается выраженным снижением уровня бодрствования. Нахождение пациента в коме существенно осложняет своевременное распознавание БСЭС и нередко приводит к отсрочке начала адекватной терапии [15].

В то же время результаты крупного проспективного исследования, проведенного в 2012–2019 гг. и охватившего 633 эпизода ЭС, демонстри-

руют иное соотношение форм заболевания: БСЭС без комы диагностировался значительно чаще, чем варианты, протекавшие на фоне коматозного состояния (37,4 и 13,7% соответственно) [16]. Такое расхождение с полученными авторами настоящей статьи результатами может указывать на недостаточную клиническую настороженность врачей в отношении БСЭС у пациентов без выраженного угнетения сознания.

Настоящее исследование показало, что БСЭС может как возникать первично (46,9%), так и формироваться вследствие эволюции СЭС (53,1%). При этом клиническая симптоматика в ряде случаев носит маловыраженный и неспецифический характер, проявляясь в виде нарушений ориентировки, редких стереотипных моторных феноменов или изменений поведения, что значительно осложняет его своевременное распознавание. Сходные наблюдения представлены в работе G. Tedrus [17], где у 23 (45%) пациентов БСЭС развился после эпизодов судорожной активности, тогда как в 28 случаях (55%) он возникал без предшествующих судорог, что находится в полном соответствии с полученными нами данными.

В совокупности эти результаты акцентируют внимание на проблеме поздней диагностики БСЭС, особенно в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. При отсутствии непрерывного ЭЭГ-мониторинга значительная часть эпизодов БСЭС остаются невыявленными.

С учетом того что лишь у 37,5% пациентов до развития БСЭС был установлен диагноз эпилепсии, всем пациентам, находящимся в отделении критических состояний с измененным уровнем сознания, следует исключать БСЭС и проводить длительный ЭЭГ-мониторинг. В качестве сопоставления можно привести результаты исследования S. Kpake и соавт. [18], согласно которым эпилепсия в анамнезе была диагностирована ранее приблизительно у половины пациентов с ЭС. В ряде публикаций подчеркивается, что у пациентов с эпилепсией в анамнезе, у которых развивается БСЭС, особенно при наличии потенциально обратимых провоцирующих факторов, чаще наблюдается благоприятная динамика в виде восстановления или стабилизации состояния по сравнению с пациентами с острыми симптоматическими формами ЭС. Вероятным объяснением данного факта являются более предсказуемый характер эпилептогенеза, наличие относительно стабильного эпилептогенного субстрата, а также возможность своевременного и адекватного подбора проти-

возеипилептической терапии, что способствует более эффективному купированию патологической эпилептиформной активности и снижает риск рецидивов [19].

Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятной структуре ответа на терапию. В большинстве случаев заболевание протекало в форме рефрактерного (34,4%) или суперрефрактерного статуса (40,6%), тогда как ранний и установленный ответ на терапию наблюдался лишь у ограниченного числа пациентов (в совокупности 25%). Соответственно, эффективность противоэпилептической терапии первой и второй линии была достигнута только у восьми пациентов, что позволило избежать у них применения внутривенной анестезии.

Подобное преобладание рефрактерных форм БСЭС согласуется с представлениями о высокой резистентности данного состояния к стандартным схемам лечения, особенно у пациентов с тяжелым поражением головного мозга, сопутствующей соматической патологией и глубоким снижением уровня сознания. Известно, что БСЭС часто диагностируется с запозданием, когда эпилептогенная активность уже стабилизирована и менее чувствительна к ПЭП, что способствует формированию рефрактерного и суперрефрактерного течения ЭС. Приблизительно 15–35% пациентов с рефрактерным ЭС не получают желаемого ответа на лечение, и он переходит в суперрефрактерный ЭС, который определяется как ЭС, продолжающийся 24 ч и более, несмотря на анестезию, или рецидивирующий при попытке отмены анестетика [20].

Летальность в исследуемой группе составила 21,9%, что соответствует данным литературы, согласно которым БСЭС ассоциирован с высоким риском неблагоприятного исхода, особенно при рефрактерном и суперрефрактерном течении [21]. Следует подчеркнуть, что смертность при БСЭС в значительной степени определяется основным заболеванием, приведшим к развитию статуса, а также осложнениями интенсивной терапии.

Заключение. В совокупности полученные данные подчеркивают необходимость раннего выявления БСЭС, активного использования длительного ЭЭГ-мониторинга и разработки более эффективных терапевтических стратегий для предотвращения перехода заболевания в рефрактерные формы. Особое значение имеет своевременное принятие решения о переходе к эскалации терапии у пациентов с отсутствием ответа на препараты первой и второй линии, что может способствовать снижению летальности и улучшению прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121
2. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012 Aug;53 Suppl 3:1–51. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03593.x
3. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):83–9. doi: 10.1212/wnl.47.1.83
4. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia*. 1998 Nov;39(11):1194–202. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01311.x
5. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus – approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:158–63. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007
6. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021 Jan 1;38(1):1–29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806

7. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2016 Sep;15(10):1054-62. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30137-5
8. Goselink RJM, van Dillen JJ, Aerts M, et al. The difficulty of diagnosing NCSE in clinical practice; external validation of the Salzburg criteria. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):e88-e92. doi: 10.1111/epi.16289
9. Leitinger M, Gaspard N, Hirsch LJ, et al. Diagnosing nonconvulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia.* 2023 Sep;64(9):2351-60. doi: 10.1111/epi.17694
10. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:203-22. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.005
11. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1998 Aug;39(8):833-40. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x
12. Privitera MD, Strawsburg RH. Electroencephalographic monitoring in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 1994;12:1089-100.
13. Tedrus GMAS. Focal nonconvulsive status epilepticus with impaired consciousness in older adults: Prognosis-related variables. *Epilepsy Behav.* 2023 Jul;144:109257. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109257
14. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000 Jan 25;54(2):340-5. doi: 10.1212/wnl.54.2.340
15. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia.* 2019 Jan;60(1):53-62. doi: 10.1111/epi.14607
16. Lattanzi S, Giovannini G, Brigo F, et al. Acute symptomatic status epilepticus: Splitting or lumping? A proposal of classification based on real-world data. *Epilepsia.* 2023 Oct;64(10):e200-e206. doi: 10.1111/epi.17753
17. Tedrus GMAS. NCSE-coma in older adults: Clinical data, initial EEG, and hospital outcome. *Epilepsy Behav.* 2024 Sep;158:109929. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109929
18. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia.* 2001 Jun;42(6):714-8. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x
19. Ucan Tokuc FE, Gorgulu E, Genc F, et al. Etiology and Mortality of Nonconvulsive Status Epilepticus. *Neurol Int.* 2025;17:29. doi: 10.3390/neurolint17020029
20. Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr.* 2020 Mar 15;57(3):239-53. doi: 10.1007/s13312-020-1759-0
21. Garcia-Villafranca A, Barrera-Lopez L, Pose-Bar M, et al. De-novo non-convulsive status epilepticus in adult medical inpatients without known epilepsy: Analysis of mortality related factors and literature review. *PLoS One.* 2021 Oct 15;16(10):e0258602. doi: 10.1371/journal.pone.0258602

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

07.12.2025 / 12.03.2026 / 13.03.2026

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.

Пушкарь Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>

Комолова Л.Ю. <https://orcid.org/0009-0005-3663-6961>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Фортелизин в лечении

ишемического инсульта в вертебробазилярной
системе по данным многоцентрового
наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр

Шамалов Н.А.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,2}, Марская Н.А.¹, Хасанова Д.Р.³, Яровая Е.Б.⁴, Вознюк И.А.⁵, Тимченко Л.В.⁶,
Алашеев А.М.⁷, Хало Н.В.⁸, Богатырева М.Д.⁹, Хан Д.С.¹⁰, Корсунская Л.Л.¹¹, Нестерова В.Н.¹², Чефранова Ж.Ю.¹³,
Харитонов Т.В.¹⁴, Сутормин М.В.¹⁵, Фурман О.Э.¹⁵, Кулеш А.А.^{16,17}, Жуковская Н.В.¹⁸, Хорошавина К.В.¹⁹,
Коробейников И.В.²⁰, Андрюхагина О.В.²¹, Буланов А.А.²², Шамалова Д.Н.², Ермаченко Н.Е.²³, Куценко В.А.²⁴,
Ивлев О.Е.^{4,24}, Сопленкова А.Г.^{4,24}, Гусева М.К.²⁵, Карпова Е.А.²⁵, Семенов А.М.²⁶, Семенов М.П.²⁶,
Ширшова И.М.²⁶, Иванов С.В.^{25,26}, Ромашова Ю.А.²⁵, Береговых В.В.²⁵, Маркин С.С.^{25,26}, Гусев Е.И.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;
³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;
⁶ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ⁷ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ⁸КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁹ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь; ¹⁰ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток;
¹¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ¹²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ¹⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ¹⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва;
¹⁶ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь; ¹⁷ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», Пермь; ¹⁸ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ¹⁹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь; ²⁰ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск; ²¹ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ²²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза;
²³ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар; ²⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва;
²⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва;
²⁶ООО «СупраГен», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8; ⁶Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁷Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁸Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; ⁹Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 1;
¹⁰Россия, 690091, Владивосток, ул. Алеутская, 57; ¹¹Россия, 295007, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4;
¹²Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹³Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ¹⁴Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ¹⁵Россия, 129110, Москва, ул. Шепкина, 61/2; ¹⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁷Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ¹⁸Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 2; ¹⁹Россия, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105; ²⁰Россия, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; ²¹Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ²²Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28;
²³Россия, 350042, Краснодар, ул. им. 40-летия Победы, 14; ²⁴Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10;
²⁵Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8; ²⁶Россия, 119270, Москва, Лужнецкая набережная, 6, стр. 1

Тактика реперфузионной терапии ишемического инсульта (ИИ) в вертебробазилярной системе (ВБС) продолжает оставаться дискуссионным вопросом.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения препарата Фортелизин у пациентов с окклюзией в ВБС в реальной клинической практике по данным регистра ФОРПИ.

Материал и методы. Регистр ФОРПИ — открытое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование препарата Фортелизин у пациентов с ИИ. Проведен анализ результатов безопасности и эффективности препарата Фортелизин в группе пациентов с окклюзией в ВБС, которым выполнялась тромболитическая терапия (ТЛТ), а также этапная реперфузия. Критерием безопасности являлось количество симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) по определениям ECASS III и SITS-MOST, а также смертность от всех причин на 90-й день. Критерием эффективности считалось хорошее функциональное восстановление, определяемое как 0–2 балла по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 90-й день.

Результаты. В представленный анализ вошли 1910 пациентов, которым выполнена ТЛТ, и 53 пациента, которым проведена этапная реперфузия. Медиана значений по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) при поступлении составила 9 и 12 баллов соответственно ($p=0,01$). Число пациентов с СГТ (критерии ECASS III) было значимо выше в группе пациентов с этапной реперфузией в сравнении с изолированной ТЛТ (6% vs 1%; $p=0,01$). Смертность от всех причин на 90-й день значимо не различалась между группами и составила 9 и 7% соответственно ($p=0,52$). Хорошего функционального восстановления на 90-й день достигли 69% пациентов в группе ТЛТ и 60% пациентов в группе этапной реперфузии ($p=0,31$).

Заключение. Применение препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в ВБС может рассматриваться как эффективный и безопасный способ реперфузионной терапии, а также как компонент этапной реперфузии, направленный на увеличение числа благоприятных функциональных исходов.

Ключевые слова: инсульт в вертебробазилярной системе; тромболитическая терапия; Фортелизин.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для цитирования: Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Яровая Е.Б., Вознюк И.А., Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонов Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А., Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрофагина О.В., Буланов А.А., Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Ширшова И.М., Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Маркин С.С., Гусев Е.И. Фортелизин в лечении ишемического инсульта в вертебробазилярной системе по данным многоцентрового наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):36–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-36-44>

Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke due to basilar-artery occlusion: data from the observational study FORPI registry
 Shamalov N.A.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,2}, Marskaya N.A.¹, Khasanova D.R.³, Yarovaya E.B.⁴, Voznuk I.A.⁵, Timchenko L.V.⁶, Alasheev A.M.⁷, Khalo N.V.⁸, Bogatyreva M.D.⁹, Khan D.S.¹⁰, Korsunskaya L.L.¹¹, Nesterova V.N.¹², Chefranov Zh.Yu.¹³, Kharitonova T.V.¹⁴, Sutormin M.V.¹⁵, Furman O.E.¹⁶, Kulesh A.A.^{16,17}, Zhukovskaya N.V.¹⁸, Khoroshavina K.V.¹⁹, Korobeynikov I.V.²⁰, Androphagina O.V.²¹, Bulanov A.A.²², Shamalova D.N.², Ermachenko N.E.²³, Kutsenko V.A.²⁴, Ivlev O.E.^{4,24}, Soplenkova A.G.^{4,24}, Guseva M.K.²⁵, Karpova E.A.²⁵, Semenov A.M.²⁶, Semenov M.P.²⁶, Shirshova I.M.²⁶, Ivanov S.V.^{25,26}, Romashova Yu.A.²⁵, Beregovykh V.V.²⁵, Markin S.S.^{25,26}, Gusev E.I.^{1,2}
¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁶Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar; ⁷Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ⁸I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk; ⁹Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol; ¹⁰Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok; ¹¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ¹²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹³Belgorod State National Research University, Belgorod; ¹⁴I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg; ¹⁵M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁶Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁷City Clinical Hospital Four, Perm; ¹⁸Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; ¹⁹Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ²⁰Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk; ²¹V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; ²³Krasnodar Regional Clinical Emergency Hospital, Krasnodar; ²⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁵V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ²⁶SuperGene LLC, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁴1, Leninsk Gory, Moscow 119991, Russia; ⁵6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁶167, 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ⁷185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ⁸12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁹1, Semashko St., Stavropol 355029, Russia; ¹⁰57, Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia; ¹¹4, Akademika Vernadskogo Prosp., Simferopol 295007, Russia; ¹²190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹³85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia; ¹⁴3, Budapeshtskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia; ¹⁵61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ¹⁶26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁷2, KIM St., Perm 614107, Russia; ¹⁸45/2, Lunacharskogo Prosp., St. Petersburg 194291, Russia; ¹⁹105, Peterburgskoe Sh., Tver 170036, Russia; ²⁰100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ²¹159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ²²28, Lermontova St., Penza 440026, Russia; ²³14, 40–Letiya Pobedy St., Krasnodar, 350042, Russia; ²⁴10, Petroverigsky Lane, Moscow 101000, Russia; ²⁵10, Pogodinskaya St., Build. 8, Moscow 119121, Russia; ²⁶6, Luzhnetskaya Nab., Build. 1, Moscow 119270, Russia

The approach to reperfusion therapy for acute ischemic stroke (AIS) in cases of basilar artery occlusion (BAO) remains a matter of debate.
Objective: to assess the safety and efficacy of Fortelyzin in patients with BAO in real-world clinical practice, based on data from the FORPI registry.

Material and methods. The FORPI registry is an open-label, prospective, non-interventional observational study of Fortelyzin in patients with ischaemic stroke. An analysis was conducted of the safety and efficacy of Fortelyzin in a group of patients with basilar artery occlusion who underwent intravenous thrombolytic therapy (IVT) and bridging therapy. The safety endpoint was the incidence of symptomatic intracranial haemorrhage (SICH) as defined by ECASS III and SITS-MOST, as well as all-cause mortality at 90 days. The efficacy endpoint was defined as good functional recovery, defined as a score of 0–2 on the modified Rankin Scale (MRS) at 90 days.

Results. This analysis included 1910 patients who underwent IVT and 53 patients who underwent bridging therapy. The median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission were 9 and 12 points, respectively ($p=0.01$). SICH incidence (ECASS III criteria) was significantly higher in the bridging therapy group compared to IVT group (6% vs 1%, $p=0.01$). All-cause mortality at day 90 did not differ significantly between the groups (9% and 7%, respectively, $p=0.52$). Good functional recovery at day 90 was achieved by 69% of patients in the IVT group and 60% of patients in the bridging therapy group ($p=0.31$).

Conclusion. The use of Fortelyzin in AIS patients with BAO may be considered an effective and safe form of reperfusion therapy, as well as a component of bridging therapy aimed at increasing the number of favorable functional outcomes.

Keywords: acute ischemic stroke; basilar-artery occlusion; intravenous thrombolysis; Fortelyzin.

Contact: Nikolay Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For citations: Shamalov NA, Martynov MYu, Marskaya NA, Khasanova DR, Yarovaya EB, Voznuk IA, Timchenko LV, Alashev AM, Khalo NV, Bogatyreva MD, Khan DS, Korsunskaya LL, Nesterova VN, Chefranova ZhYu, Kharitonova TV, Sutormin MV, Furman OE, Kulesh AA, Zhukovskaya NV, Khoroshavina KV, Korobeinikov IV, Androfagina OV, Bulanov AA, Shamalova DN, Ermachenko NE, Kutsenko VA, Ivlev OE, Soplenkova AG, Guseva MK, Karpova EA, Semenov AM, Semenov MP, Shirshova IM, Ivanov SV, Romashova YuA, Beregovykh VV, Markin SS, Gusev EI. Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke due to basilar-artery occlusion: data from the observational study FORPI registry. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2026;18(2):36–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-36-44>

В структуре острых нарушений мозгового кровообращения на долю ишемического инсульта (ИИ) в вертебробазилярной системе (ВБС) приходится 20–35% случаев [1]. В отличие от каротидной системы, ВБС характеризуется значительной вариабельностью строения: расположение, ход и ветвление артерий ВБС могут быть чрезвычайно разнообразными. Такая вариабельность строения артерий ВБС во многом объясняется существенными изменениями, которые она претерпевает как в пре-, так и в постнатальном периоде [2, 3].

Клиническая картина ИИ в ВБС варьирует от легких переходящих симптомов до тяжелых инсультов с высокой смертностью и инвалидностью. Зачастую на ИИ в ВБС указывают такие неспецифические симптомы, как головокружение или головная боль, однако за ними следуют характерные признаки ИИ, включая снижение уровня сознания, тетрапарез, нарушение зрачковых и глазодвигательных функций, дизартрию и дисфагию [4]. Вследствие смазанной клинической картины постановка диагноза и сроки принятия решения о проведении реперфузионной терапии могут быть существенно затруднены.

Вопрос о выборе тактики реперфузионной терапии ИИ в ВБС (системная тромболитическая терапия – ТЛТ – или эндоваскулярные вмешательства) остается дискуссионным. Сосудистая анатомия, клиническая картина и тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ИИ в ВБС отличаются от таковых у пациентов с инсультами в бассейне средней мозговой артерии. В рандомизированных исследованиях число пациентов с ИИ в ВБС, как правило, незначительно. Это диктует необходимость проведения отдельных исследований эффективности и безопасности реперфузионной терапии у пациентов с ИИ в ВБС.

В 2020 г. для лечения пациентов с ИИ был зарегистрирован препарат Фортелизин (МНН / химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы). По данным

рандомизированного клинического исследования ФРИДА, препарат Фортелизин был не менее эффективен в лечении ИИ, чем алтеплаза [5, 6]. В исследовании ФРИДА 14 (8%) пациентов имели локализацию ишемического очага в ВБС. Отличное функциональное восстановление (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина – МШР) на 90-й день было достигнуто у 57% пациентов этой подгруппы. Симптомной геморрагической трансформации (СГТ) не было ни у одного из пациентов. В 2024 г. Фортелизин включен в клинические рекомендации по лечению ИИ [7].

С целью мониторинга безопасности и эффективности применения препарата Фортелизин при ИИ в реальной клинической практике в 2021 г. в России был запущен регистр ФОРПИ. По данным на октябрь 2025 г., в регистр было включено более 23 тыс. пациентов. Данные, полученные при анализе исходов лечения ИИ у широкой популяции пациентов, были сопоставимы с результатами рандомизированного клинического исследования ФРИДА [8, 9]. Безопасность и эффективность препарата Фортелизин по данным регистра ФОРПИ были показаны в том числе у пациентов старше 80 лет [10], а также при его применении в расширенном терапевтическом окне – в интервале от 4,5 до 24 ч от начала симптомов [11] – и при проведении этапной реперфузии [12].

В регистр ФОРПИ было включено 1910 пациентов с ИИ в ВБС, которым была выполнена ТЛТ с применением препарата Фортелизин в пределах 4,5 ч от начала симптомов, а также 53 пациента, которым выполнена этапная реперфузия.

Цель настоящего субанализа – оценка эффективности и безопасности препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в ВБС в реальной клинической практике.

Материал и методы. Регистр ФОРПИ – всероссийское открытое проспективное неинтервенционное исследование препарата Фортелизин у пациентов с ИИ. Подробное описание регистра было опубликовано ранее [8, 9].

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с ИИ, получившие препарат Фортелизин в течение 4,5 ч от начала симптомов (10 мг однократно болюсно в течение 10 с); окклюзия в ВБС. Пациентов, которым после проведения ТЛТ выполнялась этапная реперфузия, регистрировали отдельно.

Критерии не включения: время от начала симптомов инсульта более 4,5 ч; наличие противопоказаний к проведению ТЛТ, описанных в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин и действующих клинических рекомендациях [7].

Пациенты наблюдались в период нахождения в стационаре; на 30-й и 90-й день после ТЛТ проводился телефонный опрос.

Этическое одобрение и мониторинг данных. Проведение исследования ФОРПИ было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (протокол № 1 от 25.02.2021). Национальный координатор исследования — директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, главный внештатный невролог Минздрава России, д-р мед. наук, проф. Н.А. Шамалов.

Критерии безопасности и эффективности. Первичный критерий безопасности — количество СГТ по определением European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III): любое кровоизлияние с неврологическим ухудшением [увеличение значения по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) на 4 балла и более от начального или от самого низкого значения в первые 7 дней] или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [13], — и Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): локальная или удаленная паренхиматозная гематома типа 2 через 22–36 ч после лечения в сочетании с неврологическим ухудшением (увеличение значения по NIHSS на 4 балла и более от начального или от самого низкого значения между исходным значением и значением через 24 ч) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [14].

Вторичный критерий безопасности — смертность от всех причин на 90-й день.

Первичный критерий эффективности — хорошее функциональное восстановление, определяемое по МШР как 0–2 балла на 90-й день после введения препарата.

Вторичные критерии эффективности — медиана МШР при выписке, на 30-й и 90-й день; медиана NIHSS через 24 ч и при выписке. Отдельно была рассчитана доля пациентов с 0–6 баллами МШР на 90-й день.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы R (версия 4.2). Для непрерывных показателей рассчитывалось количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили], минимум и максимум, стандартная ошибка (m) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего значения. В независимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Манна–Уитни, для сравнения категориальных переменных — двусторонний точный тест Фишера. В зависимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Вилкоксона, для сравнения категориальных переменных —

тест Неймара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT06707987.

Результаты. В регистре приняли участие 329 клинических центров в 74 субъектах Российской Федерации. В период с 1 марта 2021 г. по 31 октября 2024 г. в регистр ФОРПИ было включено 23 250 пациентов. После исключения пациентов с недостающими данными, с противопоказаниями к тромболизису и пациентов с тромболизисом, выполненным за пределами терапевтического окна (4,5 ч), в окончательный анализ вошли 17 636 пациентов, из них у 1910 пациентов выявлен ИИ в ВБС. Отдельно проанализирована группа из 53 пациентов с окклюзией в ВБС, которым выполнена этапная реперфузия.

Пациенты с ИИ в ВБС были включены в регистр ФОРПИ в 215 медицинских организациях в 64 субъектах Российской Федерации. Наибольшее число пациентов с ИИ в ВБС отмечено в Краснодарском крае ($n=271$), Ростовской ($n=195$), Тамбовской ($n=167$), Московской ($n=140$) областях, Республике Крым ($n=125$).

Демографические и клинические характеристики пациентов с ИИ в ВБС при поступлении представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, группы пациентов с окклюзией в ВБС, которым была выполнена ТЛТ либо этапная реперфузия, были сопоставимы по возрасту, анамнестическим показателям и факторам риска инсульта, при этом среди пациентов, которым выполнялась только ТЛТ, было в два раза больше лиц старше 80 лет (12% vs 6%; $p=0,01$) и значимо меньше мужчин (57% vs 74%; $p=0,01$).

В группе пациентов, которым выполнялась этапная реперфузия, медиана NIHSS при поступлении была значимо выше (12 баллов vs 9 баллов; $p=0,01$). Если в группе ТЛТ доля пациентов с оценкой по NIHSS >15 баллов составила 13%, то в группе пациентов с этапной реперфузией их было в два раза больше (26%; $p=0,01$). Доля пациентов с малым инсультом (NIHSS <5 баллов) была сопоставима в обеих группах (13% vs 14%; $p=0,91$).

Медиана времени от начала симптомов до ТЛТ составила 2,3 ч в обеих группах ($p=0,96$). Большей части пациентов обеих групп ТЛТ была выполнена в срок до 3 ч от начала симптомов (78% vs 75%; $p=0,88$).

В группе пациентов с этапной реперфузией преобладал атеротромботический подтип ИИ (47% vs 25%; $p=0,01$), в то время как в группе ТЛТ преобладал ИИ неопределенной этиологии (36% vs 28%; $p=0,33$). В группе ТЛТ 15% пациентов имели лакунарный инсульт; в группе этапной реперфузии пациенты с лакунарным инсультом отсутствовали ($p=0,01$).

В табл. 2 представлены результаты оценки безопасности и эффективности применения препарата Фортелизин у пациентов с окклюзией в ВБС.

Доля пациентов с СГТ (критерии ECASS III) была значимо выше в группе пациентов с этапной реперфузией в сравнении с изолированной ТЛТ (6% vs 1%; $p=0,01$). Смертность от всех причин в стационаре значимо не различалась между группами и составила 9 и 7% соответственно ($p=0,49$). Смертность от всех причин на 90-й день также составила 9 и 7% соответственно ($p=0,52$).

Первичного критерия эффективности — хорошего функционального восстановления на 90-й день — достигли 69% пациентов в группе ТЛТ и 60% пациентов в группе этапной реперфузии ($p=0,31$). Распределение пациентов с инсультом в ВБС в зависимости от оценки по МШР на 90-й день в регистре ФОРПИ представлено на рисунке.

Медиана снижения NIHSS через 24 ч составила 3 [1; 5] балла ($p=0,01$) в группе ТЛТ и 5 [3; 7] баллов в группе этапной реперфузии ($p=0,01$); при выписке — 5 [3; 7] баллов ($p=0,01$) и 6 [2; 10] баллов соответственно ($p=0,01$).

Известно, что ВБС характеризуется широкими возможностями коллатеральной компенсации нарушений гемодинамики за счет как поверхностных, так и внутримозговых артерий.

Анатомические и патофизиологические особенности ствола головного мозга и мозжечка, которые кровоснабжаются ветвями основной артерии, делают их более устойчивыми к ишемии [15]. Эти особенности позволяют рассматривать потенциал реперфузионной терапии у пациентов с ИИ в ВБС в течение более длительного периода времени после начала симптомов. Ранее по данным регистра ФОРПИ была показана эффективность и безопасность препарата Фортелизин у пациентов за пределами 4,5-часового окна [11]. В связи с этим была проанализирована подгруппа из 41 пациента с ИИ в ВБС с ТЛТ, выполненной off-label в расширенном терапевтическом окне.

Медиана времени от начала симптомов до ТЛТ составила 5,3 [4,8; 6,8] ч, минимальное время — 4,6 ч, максимальное — 23,5 ч. Медиана NIHSS при поступлении — 7 [6; 10] баллов. Основные показатели безопасности и эффективности представлены в табл. 3.

В группе пациентов с ИИ в ВБС, получивших ТЛТ за пределами 4,5-часового окна, случаев СГТ и больших кровотечений не зарегистрировано. Смертность от всех причин в стационаре и на 90-й день значимо не различалась между группами, получившими ТЛТ до и после 4,5 ч от начала симптомов (7% vs 5%; $p=0,82$ и 7% vs 10%; $p=0,71$ соответственно). Доля пациентов с МШР 0–2 балла на 90-й день также была сопоставима между группами (69% vs 66%; $p=0,66$). Полученные результаты указывают на перспективность применения препарата Фортелизин при окклюзии в ВБС в расширенном терапевтическом окне, однако для их подтверждения необходимо проведение рандомизированных исследований.

Обсуждение. В представленной статье впервые показаны эффективность и безопасность проведения ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в ВБС. Отдельно показана безопасность выполнения этапной реперфузии у таких пациен-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с ИИ в ВБС при поступлении

Table 1. Demographic and clinical characteristics of AIS patients with BAO at admission

Показатель	Группа ТЛТ (n=1910)	Группа этапной реперфузии (n=53)	P
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67 [59; 74]	65 [53; 72]	0,90
Число пациентов старше 80 лет, n (%)	225 (12)	3 (6)	0,01
Число мужчин, n (%)	1096 (57)	39 (74)	0,01
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	80 [74; 84]	80 [74; 90]	0,95
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,7 [25,4; 30,0]	27,3 [25,2; 29,1]	0,89
Анамнез, n (%):			
ОНМК	235 (12)	8 (15)	0,75
инфаркт миокарда	118 (6)	5 (9)	0,81
Факторы риска инсульта, n (%):			
артериальная гипертензия	1408 (74)	43 (81)	0,72
мерцательная аритмия	310 (16)	12 (23)	0,51
сахарный диабет	292 (15)	11 (21)	0,62
сердечная недостаточность	468 (25)	15 (28)	0,71
Временные интервалы:			
медиана времени от начала симптомов до ТЛТ, ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,8; 3,0]	2,3 [1,9; 3,0]	0,96
число пациентов с ТЛТ в интервале 0–3 ч, n (%)	1490 (78)	40 (75)	0,88
число пациентов с ТЛТ в интервале 3–4,5 ч, n (%)	420 (22)	13 (25)	0,88
Характеристика инсульта:			
медиана NIHSS при поступлении, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 12]	12 [7; 15]	0,01
медиана МШР при поступлении, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,15
число пациентов с оценкой по NIHSS, n (%):			
<5 баллов	249 (13)	7 (14)	0,91
5–15 баллов	1414 (74)	32 (60)	0,01
>15 баллов	247 (13)	14 (26)	0,01
Подтип инсульта по классификации TOAST, n (%):			
атеротромботический	473 (25)	25 (47)	0,01
кардиоэмболический	371 (19)	12 (23)	0,71
лакунарный	276 (15)	0	0,01
неопределенной этиологии	694 (36)	15 (28)	0,33
другой	96 (5)	1 (2)	0,12
Клинические характеристики, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
систолическое АД, мм рт. ст.	150 [140; 165]	150 [140; 160]	0,82
диастолическое АД, мм рт. ст.	90 [80; 93]	90 [80; 90]	0,86
ЧСС в минуту	80 [74; 88]	78 [70; 82]	0,78
тромбоциты, $\times 10^9$ /л	231 [191; 284]	218 [185; 243]	0,75
гемоглобин, г/л	137 [127; 147]	138 [126; 152]	0,92
уровень глюкозы, ммоль/л	6,1 [5,2; 8,0]	6,0 [5,1; 7,9]	0,81

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) — классификация патогенетических подтипов ИИ; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

тов. Полученные данные согласуются с результатами предшествующих исследований ТЛТ и этапной реперфузии с применением алтеплазы и тенектеплазы у пациентов с ИИ в ВБС.

В ранних исследованиях, проводимых в период с 1988 по 2004 г. [16] и с 2002 по 2007 г., у пациентов с ИИ в ВБС оценивались эффективность и безопасность внутривенного и внутриартериального тромболизиса в сравне-

нии с антиагрегантной терапией [17]. У пациентов с легким неврологическим дефицитом статистически значимого превосходства какой-либо стратегии лечения не выявлено, в то время как у пациентов с умеренным неврологическим дефицитом ТЛТ существенно снижала риск неблагоприятного исхода.

В феврале 2026 г. были опубликованы результаты открытого рандомизированного исследования TRACE-5, на-

правленного на оценку безопасности и эффективности тенектеплазы у пациентов с окклюзией в ВБС в течение 24 ч от начала симптомов в сравнении со стандартным медикаментозным лечением. 221 пациент получил тенектеплазу, 231 пациент – стандартную терапию, при этом у 80 (35%) пациентов группы сравнения применена алтеплаза. Отличное функциональное восстановление (МШР 0–1 балл) на 90-й день наблюдалось у 38% пациентов в группе тенектеплазы и у 29% пациентов в группе стандартного лечения [отношение рисков (ОР) 1,50; 95% ДИ 1,09–2,08; $p=0,014$]. СГТ наблюдались у 2 и 3% пациентов соответственно (ОР 0,58; 95% ДИ 0,17–1,99). Смертность от всех причин на 90-й день была сопоставима в обеих группах (29 и 31% соответственно; ОР 0,87; 95% ДИ 0,62–1,22). Таким образом, было показано, что применение тенектеплазы у пациентов с окклюзией в ВБС значительно улучшает функциональный исход по сравнению со стандартным медикаментозным лечением [18].

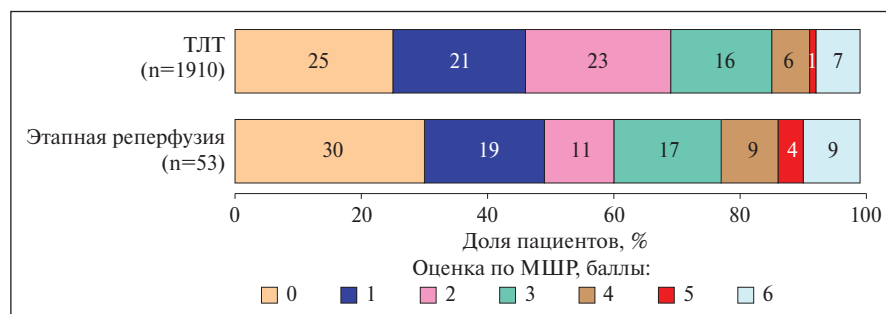
В открытом рандомизированном исследовании BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study) изучались эффективность и безопасность ТЛТ с применением алтеплазы и этапной реперфузии у пациентов с ИИ в ВБС. ТЛТ была выполнена у 116 пациентов, ТЛТ с последующей тромбэктомией – у 121 пациента. Медиана NIHSS при поступлении составила 21 и 22 балла соответственно. Хорошее функциональное восстановление (МШР 0–2 балла) на 90-й день было отмечено у 30% пациентов в группе ТЛТ и у 35% пациентов в группе этапной реперфузии (ОР 1,17; 95% ДИ 0,87–1,57). Смертность от всех причин на 90-й день составила 43% в группе ТЛТ и 38% в группе этапной реперфузии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,68–1,12; $p=0,29$). Уровень СГТ составил 0,7 и 4,5% соответственно (ОР 6,9; 95% ДИ 0,9–53,0; $p=0,06$). Таким образом, у пациентов с ИИ в ВБС ТЛТ и этапная реперфузионная терапия не имели значимых различий в отноше-

Таблица 2. Результаты оценки безопасности и эффективности терапии у пациентов с окклюзией в ВБС

Table 2. Results of the safety and efficacy assessment of treatment in patients with BAO

Показатель	Группа ТЛТ (n=1910)	Группа этапной реперфузии (n=53)	p
<i>Оценка безопасности</i>			
СГТ, n (%): критерии ECASS III критерии SITS-MOST	19 (1) 18 (1)	3 (6) 3 (6)	0,01 0,01
Большие кровотечения (тип 3 и 5 по BARC), n (%)	1 (0)	1 (2)	0,75
Переливание крови, n (%)	1 (0)	0	1,00
Смертность от всех причин в стационаре, n (%)	124 (7)	5 (9)	0,49
Смертность от всех причин на 90-й день, n (%)	136 (7)	5 (9)	0,52
Острый инфаркт миокарда, n (%)	21 (1)	1 (2)	0,83
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	8 (0)	0	1,00
<i>Оценка эффективности</i>			
Доля пациентов с МШР 0–2 на 90-й день, n (%)	1313 (69)	32 (60)	0,31
Медиана МШР, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]: при выписке на 30-й день на 90-й день	3 [2; 4] 2 [1; 3] 2 [1; 3]	3 [1; 4] 2 [1; 4] 2 [0; 3]	0,62 0,75 0,48
Медиана NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]: через 24 ч при выписке	6 [3; 9] 3 [1; 6]	6 [3; 10] 4 [2; 8]	0,88 0,45

Примечание. Здесь и в табл. 3: BARC (Bleeding Academic Research Consortium) – классификация оценки тяжести кровотечений Исследовательского академического консорциума по кровотечениям; ECASS III – European Cooperative Acute Stroke Study III; SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study.



Распределение пациентов с инсультом в ВБС в регистре ФОРПИ в зависимости от оценки по МШР на 90-й день, %
Distribution of AIS patients with BAO in the FORPI registry according to the MRS assessment on the 90th day, %

нии благоприятного функционального исхода, а также смертности и геморрагических трансформаций [19].

Эффективность и безопасность ТЛТ и эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с ИИ в ВБС изучались в наблюдательном одноцентровом исследовании, проходившем в период с 2010 по 2022 г. Медиана NIHSS при поступлении составила 18 баллов; более половины пациентов поступили в стационар спустя 6 ч от начала симптомов. Благоприятный функциональный исход (МШР 0–3 балла) на 90-й день был достигнут у 58% пациентов, получивших ТЛТ (n=122), в сравнении с 43% пациентов, которым выполнялась тромбэктомия (n=121; отношение шансов 2,82; 95% ДИ 1,31–6,05). Авторы делают вывод, что проведение ТЛТ чаще ассоциировалось с благоприятным исходом, чем выполнение тромбэктомии, поэтому ТЛТ может рассматриваться как терапия первой линии при острой окклюзии основной артерии даже в более поздние временные интервалы [20].

В ретроспективном исследовании эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ИИ в ВБС, проводимом на базе РНИМУ им. Н.И. Пирогова, было показано значимо более выраженное снижение неврологического дефицита, оцениваемое по шкале NIHSS, у пациентов, получивших ТЛТ, по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших консервативную терапию в течение 30 дней (-3 балла vs -1 балл; p<0,05). В группе ТЛТ показатель 30-дневной смертности был ниже, чем в контрольной группе (19,2% vs 34,5%; p=0,205), однако различия не были статистически значимыми из-за малого объема выборки (n=29

и n=26 соответственно). Сравнительный анализ снижения балла по шкале NIHSS у пациентов, которым реперфузионная терапия была проведена в первые 4,5 ч и в интервале 4,5–12 ч после начала симптомов, не выявил значимых различий между группами. При анализе числа пациентов с отличным функциональным восстановлением (МШР 0–1 балл на 30-й день) и смертности в зависимости от времени проведения ТЛТ значимых различий между группами также не выявлено (p=0,274 и p=0,181 соответственно). СГТ не выявлено ни в одной из групп. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о высокой эффективности реперфузионной терапии, приводящей к уменьшению летальности и увеличению частоты отличного функционального восстановления [21].

В 2025 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования, проведенного на базе ММКЦ «Коммунарка». Были проанализированы истории болезней 543 пациентов с ИИ в ВБС. ТЛТ проведена 73 пациентам, 8 пациентам проводилась эндоваскулярная тромбаспирация, 6 пациентам выполнена этапная реперфузия; 456 пациентам реперфузионную терапию не выполняли в связи с наличием противопоказаний. Среднее значение по шкале NIHSS при поступлении в группу ТЛТ составило 8,3 балла, в группе эндоваскулярной тромбаспирации – 26,2 балла, в группе этапной реперфузии – 15 баллов, в контрольной группе – 5,9 балла. К моменту выписки из стационара наиболее выраженное снижение среднего балла по шкале NIHSS отмечено в группе тромбаспирации (-19,6 балла) и этапной реперфузии (-9,7 балла); в группе ТЛТ снижение NIHSS составило -3,8 балла, в контрольной группе -1,3 балла. Смертность от всех причин в период госпитализации у пациентов с реперфузионной терапией была существенно ниже по сравнению с контрольной группой (1,5% vs 6,9%; p=0,01). Авторы исследования делают вывод, что проведение реперфузионной терапии у больных с ИИ в ВБС способствует улучшению клинического исхода и повышению дальнейшего качества жизни [22].

Таким образом, данные обзора литературы по вопросу проведения тромболитической терапии ИИ в ВБС и результаты регистра ФОРПИ свидетельствуют о том, что применение препарата Фортелизин может рассматриваться как эффективный и безопасный способ реперфузионной терапии у данных пациентов, а также как компонент этапной реперфузии, направленный на увеличение числа благоприятных функциональных исходов инсульта.

Заключение. В данной статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в ВБС в реальной клинической практике по данным ре-

Таблица 3. *Результаты оценки безопасности и эффективности препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в ВБС в расширенном терапевтическом окне*
Table 3. *Results of the safety and efficacy assessment of Fortelyzin in AIS patients with BAO in the extended therapeutic window*

Показатель	ТЛТ до 4,5 ч (n=1910)	ТЛТ через 4,5–24 ч (n=41)	p
Оценка безопасности			
СГТ, n (%):			
критерии ECASS III	19 (1)	0	1,00
критерии SITS-MOST	20 (1)	0	1,00
Большие кровотечения (тип 3 и 5 по BARC), n (%)	1 (0)	0	1,00
Переливание крови, n (%)	1 (0)	0	1,00
Смертность от всех причин в стационаре, n (%)	124 (7)	2 (5)	0,82
Смертность от всех причин на 90-й день, n (%)	136 (7)	4 (10)	0,71
Оценка эффективности			
Доля пациентов с МШР 0–2 на 90-й день, n (%)	1313 (69)	27 (66)	0,66
Медиана МШР, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
при выписке	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,75
на 30-й день	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,88
на 90-й день	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,82
Медиана NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
через 24 ч	6 [3; 9]	6 [3; 12]	0,61
при выписке	3 [1; 6]	4 [2; 9]	0,66

гистра ФОРПИ. Было установлено, что у пациентов с ИИ в ВБС применение препарата Фортелизин характеризуется высокой безопасностью и эффективностью, в том числе и в рамках этапной реперфузии, а также за пределами 4,5-часового терапевтического окна в реальной клинической практике.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Отделения медицинских наук Российской академии наук. Авторы выражают благодарность всем исследователям регистра ФОРПИ, принимавшим участие в лечении пациентов и предоставлении информации, а также руководству медицинских организаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*. 2009;40(8):2732-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.553859
- Анисимов КВ, Толмачев АП, Шамалов НА. Особенности реперфузионной терапии при вертебробазилярном ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):70-4. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-70-74
- Anisimov KV, Tolmachev AP, Shamalov NA. Specific features of reperfusion therapy for vertebrobasilar ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):70-4 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-70-74
- Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазилярной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):13-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19
- Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):13-9 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19
- Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):1002-14. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70229-0
- Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:721-8. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00210
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Шамалов НА и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65. doi: 10.17116/jnevro202212207156
- Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):56-65 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212207156
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1
- Ministry of Health of the Russian Federation. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow; 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 (In Russ.).
- Shamalov NA, Martynov MYu, Yarovaia EB, et al. Thrombolysis with the non-immunogenic staphylokinase for acute ischaemic stroke in FORPI registry: an observational study. *Stroke*. 2026;57(2):394-403. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.051115
- Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта: данные открытого проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(12):43-59. doi: 10.17116/jnevro20251251211
- Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin for acute ischaemic stroke treatment: an open, prospective, noninterventional, observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(12):43-59 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20251251211
- Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта у пациентов старше 80 лет: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):106-15. doi: 10.17116/jnevro2026126031106
- Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke in patients ≥ 80 years old: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):106-15 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2026126031106
- Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта в расширенном (от 4,5 до 24 ч от начала симптомов) терапевтическом окне: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(1):82-91. doi: 10.17116/jnevro202612601182
- Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin® for acute ischaemic stroke treatment in an extended (4.5 to 24 hours from the onset of symptoms) time window: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(1):82-91 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202612601182
- Шамалов НА, Мартынов МЮ, Хасанова ДР и др. Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(2):59-67. doi: 10.17116/jnevro202612602159
- Shamalov NA, Martynov MYu, Khasanova DR, et al. Fortelizin® in bridging therapy of acute ischemic stroke: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(2):59-67 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202612602159
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4
- Lindsberg PJ, Pekkola J, Strbian D, et al. Time window for recanalization in basilar artery occlusion: Speculative synthesis. *Neurology*. 2015;85(20):1806-15. doi: 10.1212/WNL.0000000000002129
- Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:922-8. doi: 10.1161/01.STR.0000202582.29510.6b
- Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009;8:724-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70173-5
- Xiong Y, Alemseged F, Cao Z, et al. Tenecteplase versus standard medical treatment for basilar artery occlusion within 24 h (TRACE-5): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint, superiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2026;407(10530):763-72. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02633-9
- Langezaal LCM, van der Hoeven EJRI, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy

for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1910–20. doi: 10.1056/NEJMoa2030297

20. Rätty S, Virtanen P, Ritonen J, et al. IV thrombolysis in basilar artery occlusion: outcomes and comparison with endovascular thrombectomy. *Neurology.* 2024;102(8):e209249. doi: 10.1212/WNL.0000000000209249

21. Анисимов КВ, Вишнякова АЮ, Рамазанов ГР и др. Тромболитическая терапия у па-

циентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(3):29–34. doi: 10.14412/2074-2711-2012-399

Anisimov KV, Vishnyakova AY, Ramazanov GR, et al. Thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke in the vertebrobasilar system. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(3):29–34 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2012-399

22. Мусин РС, Бекоева ЗР, Казаков ДН и др. Особенности течения инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне на фоне реперфузионной терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025;(1):60–3. doi: 10.48612/cgma/mmk6-dt91-zpnm

Musin RS, Bekoeva ZR, Kazakov DN, et al. The course of strokes in the vertebrobasilar region under reperfusion therapy. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik.* 2025;(1):60–3 (In Russ.). doi: 10.48612/cgma/mmk6-dt91-zpnm

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.01.2026 / 23.03.2026 / 24.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№122030100170-5). 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.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Береговых В.В., Гусев Е.И.; сбор и обработка материала — Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Вознюк И.А., Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонов Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А., Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрюфагина О.В., Буланов А.А., Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Ромашова Ю.А., Ширшова И.М.; статистический анализ данных — Яровая Е.Б., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г.; написание текста — Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю.; научное редактирование — Иванов С.В., Маркин С.С.

This work was carried out within the framework of the Russian Federation Long-Term Fundamental Scientific Research Program (2021–2030) (No. 122030100170-5). 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.

Authors contribution: study design and concept — Shamalov N.A., Martynov M.Yu., Beregovykh V.V., Gusev E.I.; data collection and processing — Marskaya N.A., Khasanova D.R., Voznuk I.A., Timchenko L.V., Alasheev A.M., Khalo N.V., Bogatyreva M.D., Khan D.S., Korsunskaya L.L., Nesterova V.N., Chefranov Zh.Yu., Kharitonov T.V., Sutormin M.V., Furman O.E., Kulesh A.A., Zhukovskaya N.V., Khoroshavina K.V., Korobeinikov I.V., Androfagina O.V., Bulanov A.A., Shamalova D.N., Ermachenko N.E., Guseva M.K., Karpova E.A., Semenov A.M., Semenov M.P., Romashova Yu.A., Shirshova I.M.; statistical analysis — Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Ivlev O.E., Soplenskova A.G.; text writing — Shamalov N.A., Martynov M.Yu.; scientific editing — Ivanov S.V., Markin S.S.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
 Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
 Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>
 Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
 Яровая Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>
 Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4292-4258>
 Тимченко Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>
 Алашеев А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>
 Хало Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5603-6318>
 Богатырева М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8838-5958>
 Хан Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7179-1917>
 Корсунская Л.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
 Нестерова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>
 Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>
 Харитонов Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>
 Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>
 Фурман О.Э. <https://orcid.org/0009-0009-8507-1580>
 Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
 Жуковская Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7434-3044>

Хорошавина К.В. <https://orcid.org/0000-0001-7165-6793>
 Коробейников И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>
 Андрюфагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>
 Буланов А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4611-070X>
 Шамалова Д.Н. <https://orcid.org/0009-0006-2906-5117>
 Ермаченко Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-8246-468X>
 Куценко В.А. <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>
 Ивлев О.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3663-6305>
 Сопленкова А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0703-146X>
 Гусева М.К. <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>
 Карпова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1291-3838>
 Семенов А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>
 Семенов М.П. <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>
 Ширшова И.М. <https://orcid.org/0009-0007-3451-1887>
 Иванов С.В. <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>
 Ромашова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-9580-0251>
 Береговых В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>
 Маркин С.С. <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>
 Гусев Е.И. <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Фортелизин в лечении малого ишемического инсульта по данным субанализа наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр



Шамалов Н.А.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,2}, Марская Н.А.¹, Хасанова Д.Р.³, Яровая Е.Б.⁴, Вознюк И.А.⁵, Тимченко Л.В.⁶, Алашеев А.М.⁷, Хало Н.В.⁸, Богатырева М.Д.⁹, Хан Д.С.¹⁰, Корсунская Л.Л.¹¹, Нестерова В.Н.¹², Чефранова Ж.Ю.¹³, Харитонов Т.В.¹⁴, Сутормин М.В.¹⁵, Фурман О.Э.¹⁵, Кулеш А.А.^{16,17}, Жуковская Н.В.¹⁸, Хорошавина К.В.¹⁹, Коробейников И.В.²⁰, Андрюхагина О.В.²¹, Буланов А.А.²², Шамалова Д.Н.², Ермаченко Н.Е.²³, Куценко В.А.²⁴, Ивлев О.Е.^{4,24}, Сопленкова А.Г.^{4,24}, Гусева М.К.²⁵, Карпова Е.А.²⁵, Семенов А.М.²⁶, Семенов М.П.²⁶, Ширшова И.М.²⁶, Иванов С.В.^{25,26}, Ромашова Ю.А.²⁵, Береговых В.В.²⁵, Маркин С.С.^{25,26}, Гусев Е.И.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ⁶ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ⁷ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ⁸КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁹ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь; ¹⁰ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1», Владивосток; ¹¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ¹²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ¹⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ¹⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁶ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь; ¹⁷ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ¹⁸ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ¹⁹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь; ²⁰ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск; ²¹ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина», Самара; ²²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза; ²³ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар; ²⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ²⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва; ²⁶ООО «СупраГен», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁶Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁷Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁸Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; ⁹Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 1; ¹⁰Россия, 690091, Владивосток, ул. Алеутская, 57; ¹¹Россия, 295007, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4; ¹²Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹³Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ¹⁴Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ¹⁵Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁷Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ¹⁸Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 2; ¹⁹Россия, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105; ²⁰Россия, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; ²¹Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ²²Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28; ²³Россия, 350042, Краснодар, ул. им. 40-летия Победы, 14; ²⁴Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10; ²⁵Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8; ²⁶Россия, 119270, Москва, Лужнецкая набережная, 6, стр. 1

Вопрос целесообразности внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с малым инсультом (<5 баллов по Шкале инсульта Национального института здоровья — National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) продолжает оставаться дискуссионным. Фортелизин — тромболитический препарат, используемый для лечения ишемического инсульта.

Цель данного исследования — оценить безопасность и эффективность применения препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом в реальной клинической практике по данным субанализа регистра ФОРПИ.

Материал и методы. Регистр ФОРПИ — открытое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование препарата Фортелизин у пациентов с ишемическим инсультом. Проведен анализ результатов безопасности и эффективности препарата

Фортелизин в группе пациентов с малым неврологическим дефицитом, характеризующимся значением NIHSS <5 баллов. Критерием безопасности являлось количество симптомных геморрагических трансформаций (СТТ) по определениям ECASS III и SITS-MOST, а также смертность от всех причин на 90-й день. Критерием эффективности считалось хорошее функциональное восстановление, определяемое как 0–2 балла по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 90-й день.

Результаты. В представленный анализ вошли 836 пациентов, включенных в регистр ФОРПИ, которые имели NIHSS <5 баллов. Медиана возраста составила 64 [56; 72] года, медиана значения NIHSS при поступлении – 4 [3; 4] балла. СТТ по критериям ECASS III отмечена у трех пациентов из 836 (0,4%), по критериям SITS-MOST – у четырех пациентов из 836 (0,5%). Смертность от всех причин на 90-й день составила 2% (18/836). Число пациентов с хорошим функциональным восстановлением (0–2 балла по МШР) на 90-й день достигло 88% (737/836).

Заключение. В регистре ФОРПИ убедительно показано, что ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом характеризуется высокой безопасностью и эффективностью.

Ключевые слова: малый ишемический инсульт; тромболитическая терапия; Фортелизин.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для цитирования: Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Яровая Е.Б., Вознюк И.А., Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонов Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А., Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрофагина О.В., Буланов А.А., Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Шишова И.М., Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Маркин С.С., Гусев Е.И. Фортелизин в лечении малого ишемического инсульта по данным субанализа наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):45–53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-45-53>

Fortelyzin in the treatment of minor acute ischemic stroke according to a subanalysis of the observational study FORPI registry
 Shamalov N.A.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,2}, Marskaya N.A.¹, Khasanova D.R.³, Yarovaia E.B.⁴, Voznuk I.A.⁵, Timchenko L.V.⁶, Alashev A.M.⁷, Khalo N.V.⁸, Bogatyreva M.D.⁹, Khan D.S.¹⁰, Korsunskaya L.L.¹¹, Nesterova V.N.¹², Chefranova Zh.Yu.¹³, Kharitonova T.V.¹⁴, Sutormin M.V.¹⁵, Furman O.E.¹⁵, Kulesh A.A.^{16,17}, Zhukovskaya N.V.¹⁸, Khoroshavina K.V.¹⁹, Korobeynikov I.V.²⁰, Androphagina O.V.²¹, Bulanov A.A.²², Shamalova D.N.², Ermachenko N.E.²³, Kutsenko V.A.²⁴, Ivlev O.E.^{4,24}, Soplenkova A.G.^{4,24}, Guseva M.K.²⁵, Karpova E.A.²⁵, Semenov A.M.²⁶, Semenov M.P.²⁶, Shirshova I.M.²⁶, Ivanov S.V.^{25,26}, Romashova Yu.A.²⁵, Beregovykh V.V.²⁵, Markin S.S.^{25,26}, Gusev E.I.^{1,2}
¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁶Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar; ⁷Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ⁸I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk; ⁹Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol; ¹⁰Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok; ¹¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ¹²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹³Belgorod State National Research University, Belgorod; ¹⁴I.I. Dzhaneldzhe St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg; ¹⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁶Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁷City Clinical Hospital Four, Perm; ¹⁸Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; ¹⁹Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ²⁰Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk; ²¹V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; ²³Krasnodar Regional Clinical Emergency Hospital, Krasnodar; ²⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁵V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ²⁶SuperGene LLC, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁴1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia; ⁵6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁶167, 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ⁷185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ⁸12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁹1, Semashko St., Stavropol 355029, Russia; ¹⁰57, Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia; ¹¹4, Akademika Vernadskogo Prosp., Simferopol 295007, Russia; ¹²190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹³85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia; ¹⁴3, Budapeshtskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia; ¹⁵61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ¹⁶26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁷2, KIM St., Perm 614107, Russia; ¹⁸45/2, Lunacharskogo Prosp., St. Petersburg 194291, Russia; ¹⁹105, Peterburgskoe Sh., Tver 170036, Russia; ²⁰100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ²¹159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ²²28, Lermontova St., Penza 440026, Russia; ²³14, 40-Letiya Pobedy St., Krasnodar, 350042, Russia; ²⁴10, Petroverigsky Lane, Moscow 101000, Russia; ²⁵10, Pogodinskaya St., Build. 8, Moscow 119121, Russia; ²⁶6, Luzhnetskaya Nab., Build. 1, Moscow 119270, Russia

The question of whether intravenous thrombolytic therapy (ITT) is appropriate for patients with a minor stroke (NIHSS score <5) remains a matter of debate. Fortelysin is a thrombolytic agent used to treat ischemic stroke.

Objective: to assess the safety and efficacy of Fortelyzin in patients who have suffered a minor stroke in real-world clinical practice, based on data from a subanalysis of the FORPI registry.

Material and methods. The FORPI registry is an open-label, prospective, non-interventional, observational study of Fortelyzin in patients with acute ischemic stroke. We analyzed the safety and efficacy of Fortelyzin in a group of patients with minor stroke characterized by an NIHSS <5. Safety outcomes were the number of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) according to ECASS III and SITS-MOST definitions, as well as all-cause mortality at day 90. The efficacy outcome was a functional independence, defined by modified Rankin scale (mRS) score of 0–2 points at day 90.

Results. The analysis included 836 patients with an NIHSS <5 points. The median age was 64 [56; 72] years, and the median NIHSS score at admission was 4 [3; 4] points. SICH according to ECASS III definition was observed in three patients of 836 (0.4%), and according to SITS-MOST definition, in four patients of 836 (0.5%). All-cause mortality at day 90 was 2.2% (18/836). The proportion of patients with functional independence (mSR of 0–2 points) at day 90 reached in 88% (737/836) of patients.

Conclusion. The FORPI registry provides compelling evidence that early intensive rehabilitation using Fortelyzin is characterised by a high level of safety and efficacy in patients who have suffered a minor stroke.

Keywords: acute ischemic stroke; minor stroke; intravenous thrombolysis; Fortelyzin.

Contact: Nikolay Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For citations: Shamalov NA, Martynov MYu, Marskaya NA, Khasanova DR, Yarovaya EB, Voznuk IA, Timchenko LV, Alashev AM, Khlo NV, Bogatyreva MD, Khan DS, Korsunskaya LL, Nesterova VN, Chefranova ZhYu, Kharitonova TV, Sutormin MV, Furman OE, Kulesh AA, Zhukovskaya NV, Khoroshavina KV, Korobeinikov IV, Androfagina OV, Bulanov AA, Shamalova DN, Ermachenko NE, Kutsenko VA, Ivlev OE, Soplenkova AG, Guseva MK, Karpova EA, Semenov AM, Semenov MP, Shirshova IM, Ivanov SV, Romashova YuA, Beregovykh VV, Markin SS, Gusev EI. Fortelyzin in the treatment of minor acute ischemic stroke according to a subanalysis of the observational study FORPI registry. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2026;18(2):45–53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-45-53>

Около половины случаев ишемического инсульта (ИИ) изначально являются малыми, характеризующимся оценкой по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) <5 баллов [1]. Не менее 18% пациентов с малым инсультом имеют неблагоприятные функциональные исходы (3–6 баллов по Модифицированной шкале Рэнкина – МШР) через 3 мес после начала заболевания [2].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России, пациентам с малым инсультом в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов показано проведение внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ) [3]. Однако в инструкции по медицинскому применению алтеплазы отмечено, что у пациентов с инсультом легкой степени тяжести риск применения препарата превышает ожидаемую пользу, а потому ее использование возможно только по решению консилиума.

В 2020 г. для лечения пациентов с ИИ был зарегистрирован препарат Фортелизин (МНН / химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы). Его эффективность и безопасность в пределах 4,5 ч от начала симптомов были доказаны в рандомизированном клиническом исследовании ФРИДА (n=336). В рамках исследования была отдельно выделена группа пациентов с малым инсультом (0–5 баллов по NIHSS) [4, 5]. На основании полученных результатов в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин было указано, что его применение эффективно в том числе у пациентов с инсультом легкой степени тяжести. В 2024 г. Фортелизин включен в клинические рекомендации по лечению ИИ [3].

В 2021 г. было начато наблюдательное исследование, направленное на оценку безопасности и эффективности применения препарата Фортелизин при ИИ в реальной клинической практике, – регистр ФОРПИ. По результатам набора более 17 тыс. пациентов с ИИ была установлена высокая безопасность препарата. Число СГТ, больших кровотечений и уровень смертности от всех причин были сопоставимы с результатами, полученными в рандомизированном клиническом исследовании ФРИДА [6, 7]. Безопасность препарата Фортелизин по данным регистра ФОРПИ

была показана в том числе у пациентов старше 80 лет [8], в расширенном терапевтическом окне при его применении в интервале от 4,5 до 24 ч от начала симптомов [9], а также при проведении этапной реперфузии перед выполнением тромбэктомии [10].

Целью данного исследования была оценка безопасности и эффективности препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом с NIHSS <5 баллов в реальной клинической практике по данным регистра ФОРПИ.

Материал и методы. Регистр ФОРПИ – открытое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование препарата Фортелизин у пациентов с ИИ. Подробное описание регистра было опубликовано ранее [6, 7]. В настоящей работе проведен анализ показателей безопасности и эффективности ТЛТ у пациентов с малым инсультом, характеризующимся оценкой по NIHSS <5 баллов.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с ИИ, получившие препарат Фортелизин в течение 4,5 ч от начала симптомов (10 мг однократно болюсно в течение 10 с); оценка по шкале NIHSS <5 баллов.

Критерии не включения: время от начала симптомов инсульта более 4,5 ч; наличие противопоказаний к проведению ТЛТ, описанных в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин и действующих клинических рекомендациях [3].

Пациенты наблюдались в период нахождения в стационаре; на 30-й и 90-й день после ТЛТ проводился телефонный опрос.

Этическое одобрение и мониторинг данных. Наблюдательное исследование ФОРПИ одобрено этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (протокол № 1 от 25.02.2021). Национальный координатор исследования – директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, главный внештатный невролог Минздрава России, д-р мед. наук, проф. Н.А. Шамалов.

Критерии безопасности и эффективности. Первичным критерием безопасности являлось количество СГТ по определением European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III): любое кровоизлияние с неврологическим ухуд-

шением (увеличение значения NIHSS на 4 балла и более от начального или от самого низкого значения в первые 7 дней) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [11], – и Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): локальная или удаленная паренхиматозная гематома типа 2 через 22–36 ч после лечения в сочетании с неврологическим ухудшением (увеличение значения NIHSS на 4 балла и более от начального или от самого низкого значения между исходным значением и значением через 24 ч) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [12]).

Вторичным критерием безопасности являлась смертность от всех причин на 90-й день.

Первичным критерием эффективности являлось хорошее функциональное восстановление, определяемое по МШР как 0–2 балла на 90-й день после введения препарата.

Вторичными критериями эффективности являлись медиана МШР при выписке, на 30-й и 90-й день; медиана NIHSS через 24 ч и при выписке; индекс Бартель при выписке. Также была рассчитана доля пациентов с 0–6 баллами МШР на 90-й день.

Статистический анализ проводили с использованием программы R (версия 4.2). Для непрерывных показателей представлены следующие описательные статистики: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили], минимум и максимум, стандартная ошибка (m) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего значения. В независимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Манна–Уитни, для сравнения категориальных переменных – двусторонний точный тест Фишера. В зависимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Вилкоксона, для сравнения категориальных переменных – тест Неймара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT06707987.

Результаты. В период с 1 марта 2021 г. по 31 октября 2024 г. в регистр ФОРПИ было включено 23 250 пациентов в 329 клинических центрах в 74 субъектах Российской Федерации. После исключения пациентов с недостающими данными, с противопоказаниями к тромболизу и пациентов с тромболизмом, выполненным за пределами терапевтического окна (4,5 ч), в окончательный анализ вошли 17 636 пациентов, из них 836 пациентов имели малый инсульт, характеризующийся оценкой по NIHSS < 5 баллов.

Пациенты с малым инсультом были включены в регистр ФОРПИ в 139 клинических центрах в 56 субъектах Российской Федерации, что говорит о равномерности их распределения в регистре среди участвующих организаций. Наибольшее число пациентов с малым инсультом включено в Московской области (n=100), г. Севастополь (n=94), Краснодарском крае (n=54), Нижегородской и Новосибирской областях (n=52 и n=49 соответственно). Исходные демографические данные и клинические характеристики пациентов с малым инсультом представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов с малым инсультом составила 64 [56; 72] года, 11% (88/836) пациентов были старше 80 лет, 56% (467/836) пациентов составляли мужчины.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с малым инсультом (n=836) при поступлении
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with minor stroke (n=836) on admission

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	64 [56; 72]
Число пациентов старше 80 лет, n (%)	88 (11)
Число мужчин, n (%)	467 (56)
Масса тела, кг, M±SD	80,4±13,7
ИМТ, кг/м², M±SD	27,9±4,6
Анамнез, n (%): ОНМК инфаркт миокарда	95 (11) 57 (7)
Факторы риска инсульта, n (%): артериальная гипертензия мерцательная аритмия сахарный диабет сердечная недостаточность	647 (77) 116 (14) 124 (15) 189 (23)
Временные интервалы: медиана времени от начала симптомов до ТЛТ, ч, Me [25-й; 75-й перцентили] число пациентов с ТЛТ в интервале 0–3 ч, n (%) число пациентов с ТЛТ в интервале 3–4,5 ч, n (%)	2,4 [1,8; 3,1] 617 (74) 219 (26)
Характеристика инсульта: медиана NIHSS при поступлении, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] число пациентов с оценкой по NIHSS, n (%): 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	4 [3; 4] 26 (3) 91 (11) 205 (25) 514 (61)
Медиана МШР при поступлении, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Медиана ASPECT при поступлении, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [9; 10] (n=673)
Локализация инсульта, n (%): левая средняя мозговая артерия правая средняя мозговая артерия вертебробазилярная система	354 (42) 233 (28) 249 (30)
Подтип по классификации TOAST, n (%): атеротромботический кардиоэмболический лакунарный неопределенной этиологии другой	166 (20) 193 (23) 99 (12) 348 (42) 30 (4)
Клинические характеристики: систолическое АД, мм рт. ст., M±SD диастолическое АД, мм рт. ст., M±SD ЧСС в минуту, M±SD тромбоциты, × 10 ⁹ /л, Me [25-й; 75-й перцентили] гемоглобин, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили] уровень глюкозы, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	150±20 86±9 79±12 222 [185; 261] 140 [129; 150] 6,1 [5,1; 7,9]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ASPECT – Alberta Stroke Program Early CT; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

У 77% (674/836) пациентов была артериальная гипертензия, у 23% (189/136) – сердечная недостаточность, у 14% (116/836) – мерцательная аритмия. У 11% (95/836) пациентов отмечен инсульт в анамнезе, у 7% (57/836) – инфаркт миокарда в анамнезе.

Медиана времени от начала симптомов до ТЛТ составила 2,4 [1,8; 3,1] ч, при этом у 74% (617/836) пациентов ТЛТ проведена в течение первых 3 ч от начала симптомов.

Медиана NIHSS при поступлении составила 4 [3; 4] балла. Большая часть пациентов анализируемой группы (61%; 514/836) при поступлении имели оценку по NIHSS 4 балла, 25% (205/836) – 3 балла, 11% (91/836) – 2 балла, 3% (26/836) – 1 балл. Медиана МШР при поступлении составила 3 [2; 4] балла.

Таблица 2. *Результаты оценки безопасности и эффективности терапии у пациентов с малым инсультом (n=836), n (%)*

Table 2. *Results of the safety and efficacy assessment in patients with minor stroke (n=836), n (%)*

Показатель	Значение
<i>Оценка безопасности</i>	
Бессимптомная ГТ, n (%)	9 (1,1)
СГТ, n (%):	
критерии ECASS III	3 (0,4)
критерии SITS-MOST	4 (0,5)
Большие кровотечения, n (%):	
тип 3 по BARC	0
тип 5 по BARC	1 (0,1)
Переливание крови, n (%)	0
Смертность от всех причин, n (%):	
в стационаре	16 (1,9)
на 90-й день	18 (2,2)
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (0,1)
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	2 (0,2)
<i>Оценка эффективности</i>	
Число пациентов с МШР 0–2 на 90-й день, n (%)	737 (88)
Медиана МШР, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
при выписке	1 [0; 2]
на 30-й день	1 [0; 2]
на 90-й день	1 [0; 2]
Медиана NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
через 24 ч	2 [1; 3]
при выписке	1 [0; 2]
Медиана индекса Бартел при выписке, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	95 [85; 100]

Примечание. ГТ – геморрагическая трансформация; BARC (Bleeding Academic Research Consortium) – классификация оценки тяжести кровотечений Исследовательского академического консорциума по кровотечениям; ECASS III – European Cooperative Acute Stroke Study III, SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study.

У большей части пациентов (42%; 354/836) выявлен ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, у 28% (233/836) пациентов – ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии; 30% (249/836) пациентов имели ИИ в вертебробазилярной системе, что значительно выше, чем в целом в регистре ФОРПИ, где ИИ в вертебробазилярной системе встречался у 11% (1910 / 17 636) пациентов ($p < 0,001$) [6].

Атеротромботический подтип инсульта был у 20% (166/836) пациентов, кардиоэмболический подтип инсульта – у 23% (193/836), лакунарный инсульт выявлен у 12% (99/836) пациентов. У 42% (348/836) пациентов был инсульт неопределенной этиологии.

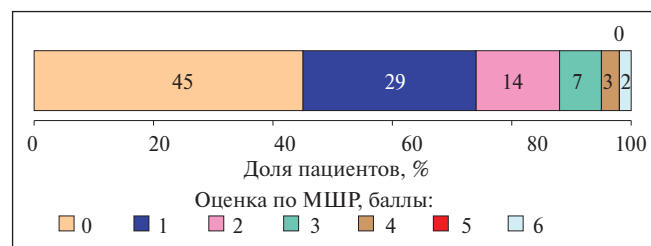
В табл. 2 представлены результаты оценки безопасности и эффективности терапии препаратом Фортелизин.

СГТ по определению ECASS III отмечена у трех пациентов из 836 (0,4%), по определению SITS-MOST – у четырех пациентов из 836 (0,5%). Смертность от всех причин в стационаре составила 1,9% (16/836), смертность от всех причин на 90-й день – 2,2% (18/836).

Число пациентов с хорошим функциональным восстановлением (МШР 0–2 балла) на 90-й день составило 88% (737/836). Через 24 ч после ТЛТ отмечено снижение медианы NIHSS на 2 [1; 3] балла ($p < 0,01$), при выписке – на 2 [1; 2] балла ($p < 0,01$). Медиана МШР снизилась с 3 [2; 4] баллов при поступлении до 1 [0; 2] балла при выписке ($p < 0,01$). Распределение пациентов с малым инсультом в зависимости от оценки по МШР на 90-й день представлено на рисунке.

В табл. 3 представлены результаты оценки безопасности и эффективности терапии у пациентов в зависимости от исходного балла NIHSS. Установлено, что у пациентов с NIHSS 1–2 балла ($n=117$) не было ни одного летального исхода, а хорошее функциональное восстановление достигнуто в 92% случаев. Среди пациентов с NIHSS 3–4 балла хорошее функциональное восстановление отмечено в 87% случаев. Одна СГТ зарегистрирована у пациента с NIHSS 3 балла, две СГТ – у пациентов с NIHSS 4 балла. Смертность от всех причин на 90-й день составила 3% (6/205) у пациентов с NIHSS 3 балла и 2% (12/514) у пациентов с NIHSS 4 балла.

Обсуждение. В данной статье впервые представлены результаты наблюдательного исследования ФОРПИ по применению препарата Фортелизин при малом ИИ, характеризующемся оценкой по NIHSS < 5 баллов. Ожидаемо, количество хороших функциональных исходов в течение



Распределение пациентов с малым инсультом в регистре ФОРПИ в зависимости от оценки по МШР на 90-й день, %
Distribution of patients with minor stroke in the FORPI registry according to the MRS assessment on the 90th day, %

3 мес после ТЛТ у таких пациентов было значительно выше, чем в целом в регистре ФОРПИ (n = 17 636; 88% vs 61%; p<0,001), а смертность от всех причин – существенно ниже (2,2% vs 9%; p<0,001). У пациентов с малым инсультом значительно реже возникали СГТ (0,4% vs 2%; p<0,001).

Ранее были опубликованы данные регистра ФОРПИ в целом, где среди 17 636 пациентов 4,7% (n=836) имели малый инсульт [6, 7]. С целью исключения влияния пациентов с малым инсультом на результаты общей популяции был проведен расчет основных показателей безопасности и эффективности ТЛТ у пациентов с NIHSS ≥5 баллов. Значимых различий между всей популяцией с NIHSS 1–25 баллов и популяцией с NIHSS 5–25 баллов не выявлено (табл. 4).

Вопрос необходимости проведения внутривенной ТЛТ у пациентов с малым инсультом продолжает оставаться дискуссионным. В масштабном регистре Get With the Guidelines-Stroke, включившем 33 995 пациентов, получивших ТЛТ с применением алтеплазы, 7621 пациент (22%) имел оценку по NIHSS ≤5 баллов. Уровень СГТ составил 1,8%; смертность от всех причин в период госпитализации – 1,3%, хорошее функциональное восстановление (МШР 0–2 балла) при выписке достигнуто у 70% па-

циентов. Анализ данных в зависимости от балла NIHSS при поступлении показал, что уровень СГТ был сходным вне зависимости от балла NIHSS, но был выше у пожилых пациентов [отношение рисков (ОР) 1,35; 95% ДИ 1,12–1,63]. Авторы отмечают, что в среднем только 13,5% пациентов с ИИ, имеющих оценку по NIHSS 0–5 баллов и госпитализированных в течение 4,5 ч от начала симптомов, получают ТЛТ [13].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PRISMS (Potential of rtPA for Ischemic Strokes With Mild Symptoms) у пациентов с малым инсультом (NIHSS 0–5 баллов; n=313) отличное функциональное восстановление (МШР 0–1) через 90 дней было достигнуто у 78% пациентов в группе ТЛТ и у 82% в группе стандартной терапии (ОР -1,1; 95% ДИ от -9,4 до 7,3). Уровень СГТ в группе ТЛТ составил 3,2%, в то время как в контрольной группе СГТ не наблюдалось (ОР 3,3; 95% ДИ 0,8–7,4), смертность от всех причин на 90-й день – 0,6% vs 0%. Однако авторы исследования отмечают, что эти результаты не могут быть экстраполированы на всех пациентов с малым инсультом из-за небольшого объема выборки, поскольку оно было завершено досрочно при включении 30% пациентов от запланированного числа вследствие недостаточного финансирования и сложности набора пациентов [14].

В проспективном исследовании оценки безопасности и эффективности ТЛТ алтеплазой и тромбэктомии в сравнении со стандартной терапией (n=336) у пациентов с малым инсультом (NIHSS 0–5 баллов) хорошее функциональное восстановление (МШР 0–2 балла) достигнуто у 86 и 75% пациентов соответственно (p=0,027). Число СГТ (SITS-MOST) было выше в группе ТЛТ (3,7% vs 1,2%; p=0,152), при этом важно отметить, что у 52 и 46% пациентов соответственно (p=0,308) выполнялась этапная реперфузия. Смертность от всех причин на 90-й день составила 7,6 и 8,9% соответственно (p=0,530). Авторы отмечают, что после поправки на значение балла NIHSS при поступлении, балла по ASPECTS и выполнения тромбэктомии проведение ТЛТ ассоциировалось с большей частотой достижения хороших функциональных исходов на 90-й день (ОР 2,19; 95% ДИ 1,09–4,42; p=0,028) [15].

В 2024 г. были опубликованы результаты проспективного исследования тенектеплазы в сравнении со стандартной терапией у пациентов с малым инсультом (NIHSS 0–5 баллов) TEMPO-2 (Tenekteplase vs standard of care for Minor ischemic stroke with Proven Occlusion). В исследование было включено 886 пациентов с NIHSS 0–5 баллов. Отличное функциональное восстановление (МШР

Таблица 3. Результаты оценки безопасности и эффективности терапии в зависимости от исходного балла по NIHSS у пациентов с малым инсультом (n=836)

Table 3. Results of the safety and efficacy assessment of treatment according to baseline NIHSS score in patients with minor stroke (n=836)

Оценка по NIHSS	Число пациентов	СГТ (ECASS III), n (%)	Смертность от всех причин на 90-й день, n (%)	Число пациентов с МШР 0–2 на 90-й день, n (%)
1 балл	26	0	0	25 (96)
2 балла	91	0	0	83 (91)
3 балла	205	1 (1)	6 (3)	179 (87)
4 балла	514	2 (0,4)	12 (2)	450 (87)

Таблица 4. Результаты оценки безопасности и эффективности терапии в зависимости от балла по NIHSS у пациентов в регистре ФОРПИ в целом (n = 17 636), n (%)

Table 4. Results of the safety and efficacy assessment of treatment according to NIHSS score in patients in the FORPI registry as a whole (n = 17,636), n (%)

Показатель	Пациенты с NIHSS 1–25 баллов (n=17 636)	Пациенты с NIHSS 5–25 баллов (n=16 800)	P
СГТ:			
критерий ECASS III	356 (2)	353 (2)	1,00
критерий SITS-MOST	330 (2)	326 (2)	1,00
Смертность от всех причин:			
в стационаре	1450 (8)	1434 (8)	0,91
на 90-й день	1588 (9)	1570 (9)	0,92
Число пациентов с МШР 0–2 на 90-й день	10 799 (61)	10 062 (60)	0,88

0–1 балл) на 90-й день достигнуто у 72% пациентов в группе теноктеплазы и у 75% пациентов в контрольной группе (ОР 0,96; 95% ДИ 0,88–1,04; $p=0,29$). Уровень СГТ в группе теноктеплазы составил 2% по сравнению с 0,4% в контрольной группе (ОР 4,2; 95% ДИ 0,9–19,7; $p=0,059$). Смертность от всех причин на 90-й день была статистически значимо выше в группе теноктеплазы, чем в контрольной группе (5% vs 1%; ОР 3,8; 95% ДИ 1,4–10,2; $p=0,0085$). Исследование было завершено досрочно в связи с неэффективностью и небезопасностью теноктеплазы. Авторы делают вывод, что применение теноктеплазы не показано пациентам с малым инсультом [16].

Результаты представленных исследований были обобщены в метаанализе, посвященном оценке эффективности и безопасности ТЛТ алтеплазой при инсульте с малым неврологическим дефицитом. Общее число пациентов составило 2764, из них 1559 пациентов получили ТЛТ, 1205 пациентов составили контрольную группу. Авторы пришли к выводу, что пациенты, не получавшие ТЛТ, имеют сопоставимые шансы достижения хороших функциональных исходов (МШР 0–2 балла) через 90 дней с пациентами, которым была проведена ТЛТ (93% vs 94%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,49–1,19; $p=0,86$). Смертность от всех причин на 90-й день также была сопоставимой (1% vs 1%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,34–1,72; $p=0,53$), при этом уровень СГТ был значимо выше в группе ТЛТ (1,6% vs 0,3%; ОР 4,10; 95% ДИ 1,37–12,25; $p=0,01$). Авторы акцентируют внимание на том, что данные выводы получены на основании результатов исследований с разным уровнем качества: в обзор были включены два рандомизированных клинических исследования и три наблюдательных исследования. Кроме того, авторы подчеркивают неоднозначность определения инвалидирующего дефицита, поскольку оценка по шкале NIHSS отражает не все инвалидирующие состояния, в связи с чем необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, посвященных стратегиям реперфузии у таких пациентов [17].

В опубликованных в 2026 г. обновленных рекомендациях по лечению ИИ Американского общества неврологов отмечено, что двойная антиагрегантная терапия имеет сопоставимую с алтеплазой эффективность в отношении функциональных исходов через 90 дней и большую безопасность у пациентов с малыми неинвалидирующими инсультами в течение 4,5 ч, поэтому проведение тромболизиса с ее применением при неинвалидирующем инсульте нецелесообразно [18].

Важно отметить, что во всех анализируемых зарубежных исследованиях к пациентам с малым инсультом относили лиц со значением NIHSS от 0 до 5 баллов включительно, в то время как в представленном регистре ФОРПИ пациенты с NIHSS 5 баллов, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, не относятся к таковым, а потому не были включены в анализ.

В 2025 г. были опубликованы результаты российско-го наблюдательного исследования под руководством

д-ра мед. наук, проф. Д.Р. Хасановой по оценке эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с малым инсультом (NIHSS <5; $n=82$) в сравнении с группой пациентов без ТЛТ ($n=84$). Все пациенты получали базисную терапию и препараты вторичной профилактики. Уровень бессимптомных ГТ в группе ТЛТ составил 17%, в группе сравнения – 7% ($p=0,61$). В группе ТЛТ выявлено 11% паренхиматозных гематом 2-го типа, в группе сравнения – 5%. Анализ нейровизуализационных характеристик пациентов с ГТ показал, что риск ГТ был выше в группе ТЛТ, вероятно, вследствие более выраженных очаговых сосудистых изменений белого вещества головного мозга. Статистически значимые различия наблюдались при сравнении функциональных исходов при оценке по МШР: если в группе ТЛТ среднее значение МШР при выписке составило 1,52 [1,19; 1,77] балла, то в контрольной группе – 2,12 [1,82; 2,35] балла ($p<0,05$). Авторы делают вывод, что ТЛТ целесообразна в ситуациях, когда сложно оценить степень инвалидизации, а также при наличии окклюзии крупного сосуда головы или дистальной окклюзии. Положительный эффект ТЛТ может быть связан с достижением реперфузии, а также с улучшением коллатерального кровообращения [19].

Таким образом, в представленном исследовании было убедительно показано, что ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом характеризуется высокой безопасностью: уровень геморрагических осложнений, оцененный на широкой популяции пациентов, был ниже, чем во всех перечисленных рандомизированных и наблюдательных исследованиях. Это позволяет сделать вывод о целесообразности применения препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом в реальной клинической практике.

К ограничениям представленного исследования можно отнести отсутствие данных об окклюзии магистральных сосудов, а также информации об исходной инвалидизации пациентов. Дополнительным ограничением является отсутствие контрольной группы пациентов, находящихся на консервативном лечении.

Заключение. В данной статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с малым инсультом, характеризующимся значением по NIHSS <5 баллов, в реальной клинической практике по данным регистра ФОРПИ. Было установлено, что у пациентов с малым инсультом ТЛТ с применением препарата Фортелизин характеризуется безопасностью и эффективностью и может быть рекомендована для реальной клинической практики.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Отделения медицинских наук Российской академии наук. Авторы выражают благодарность всем исследователям регистра ФОРПИ, принимавшим участие в лечении пациентов и предоставлении информации, а также руководству медицинских организаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2009;40:2805-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.549576
2. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(2):560-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593897
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 Ministry of Health of the Russian Federation. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow; 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 (In Russ.).
4. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:721-8. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00210
5. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Шамалов НА и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65. doi: 10.17116/jnevro202212207156
6. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):56-65 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212207156
7. Shamalov NA, Martynov MYu, Yarovaya EB, et al. Thrombolysis with the non-immunogenic staphylokinase for acute ischaemic stroke in FORPI registry: an observational study. *Stroke*. 2026;57(2):394-403. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.051115
8. Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта: данные открытого проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(12):43-59. doi: 10.17116/jnevro20251251211
9. Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin for acute ischaemic stroke treatment: an open, prospective, noninterventional, observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(12):43-59 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20251251211
10. Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта у пациентов старше 80 лет: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):106-15. doi: 10.17116/jnevro2026126031106
11. Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke in patients ≥ 80 years old: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):106-15 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2026126031106
12. Шамалов НА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта в расширенном (от 4,5 до 24 ч от начала симптомов) терапевтическом окне: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(1):82-91. doi: 10.17116/jnevro202612601182
13. Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin® for acute ischaemic stroke treatment in an extended (4.5 to 24 hours from the onset of symptoms) time window: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(1):82-91 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202612601182
14. Шамалов НА, Мартынов МЮ, Хасанова ДР и др. Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(2):59-67. doi: 10.17116/jnevro 202612602159
15. Shamalov NA, Martynov MYu, Khasanova DR, et al. Fortelizin® in bridging therapy of acute ischemic stroke: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(2):59-67 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro 202612602159
16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
17. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4
18. Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol*. 2015;72:423-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4354
19. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):156-66. doi: 10.1001/jama.2018.8496
20. Tsivgoulis G, Goyal N, Katsanos AH, et al. Intravenous thrombolysis for large vessel or distal occlusions presenting with mild stroke severity. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):1039-47. doi: 10.1111/ene.14199
21. Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2024;403(10444):2597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8
22. Alhazzani A, Al-Ajlan FS, Alkhiri A, et al. Intravenous alteplase in minor nondisabling ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2024;9(3):521-9. doi: 10.1177/23969873241237312
23. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2026. doi: 10.1161/STR.0000000000000513
24. Сулейманова МР, Данилова ТВ, Хасанова ДР. Эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с легким неврологическим дефицитом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):41-8. doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-41-48
25. Suleymanova MR, Danilova TV, Khasanova DR. Efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke and mild neurological deficit. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):41-8 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-41-48

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
18.01.2026 / 25.03.2026 / 26.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№122030100170-5). 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.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Береговых В.В., Гусев Е.И.; сбор и обработка материала — Марская Н.А., Хасанова Д.Р., Вознюк И.А., Тимченко Л.В., Алашеев А.М., Хало Н.В., Богатырева М.Д., Хан Д.С., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Чефранова Ж.Ю., Харитонов Т.В., Сутормин М.В., Фурман О.Э., Кулеш А.А., Жуковская Н.В., Хорошавина К.В., Коробейников И.В., Андрюфагина О.В., Буланов А.А., Шамалова Д.Н., Ермаченко Н.Е., Гусева М.К., Карпова Е.А., Семенов А.М., Семенов М.П., Ромашова Ю.А., Ширшова И.М.; статистический анализ данных — Яровая Е.Б., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г.; написание текста — Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю.; научное редактирование — Иванов С.В., Маркин С.С.

This work was carried out within the framework of the Russian Federation Long-Term Fundamental Scientific Research Program (2021–2030) (No. 122030100170-5). 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.

Authors contribution: study design and concept — Shamalov N.A., Martynov M.Yu., Beregovykh V.V., Gusev E.I.; data collection and processing — Marskaya N.A., Khasanova D.R., Voznuk I.A., Timchenko L.V., Alashev A.M., Khalo N.V., Bogatyreva M.D., Khan D.S., Korsunskaya L.L., Nesterova V.N., Chefranov Zh.Yu., Kharitonov T.V., Sutormin M.V., Furman O.E., Kulesh A.A., Zhukovskaya N.V., Khoroshavina K.V., Korobeinikov I.V., Androfagina O.V., Bulanov A.A., Shamalova D.N., Ermachenko N.E., Guseva M.K., Karpova E.A., Semenov A.M., Semenov M.P., Romashova Yu.A., Shirshova I.M.; statistical analysis — Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Ivlev O.E., Soplenkova A.G.; text writing — Shamalov N.A., Martynov M.Yu.; scientific editing — Ivanov S.V., Markin S.S.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>
Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
Яровая Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>
Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4292-4258>
Тимченко Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>
Алашеев А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>
Хало Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5603-6318>
Богатырева М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8838-5958>
Хан Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7179-1917>
Корсунская Л.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Нестерова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>
Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>
Харитонов Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>
Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>
Фурман О.Э. <https://orcid.org/0009-0009-8507-1580>
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Жуковская Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7434-3044>

Хорошавина К.В. <https://orcid.org/0000-0001-7165-6793>
Коробейников И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>
Андрюфагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>
Буланов А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4611-070X>
Шамалова Д.Н. <https://orcid.org/0009-0006-2906-5117>
Ермаченко Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-8246-468X>
Куценко В.А. <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>
Ивлев О.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3663-6305>
Сопленкова А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0703-146X>
Гусева М.К. <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>
Карпова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1291-3838>
Семенов А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>
Семенов М.П. <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>
Ширшова И.М. <https://orcid.org/0009-0007-3451-1887>
Иванов С.В. <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>
Ромашова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-9580-0251>
Береговых В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>
Маркин С.С. <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>
Гусев Е.И. <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Опросник

«Функция рук при рассеянном склерозе» (AMSQ):
лингвокультурная адаптация русскоязычной версии

Елисеева Д.Д.¹, Юсупова Д.Г.², Абрамова А.А.¹, Зайцев А.Б.³, Зимин А.А.²,
Гиржова И.Н.¹, Uitdehaag В.М.Ж.⁴, Бойко А.Н.^{5,6}, Захарова М.Н.¹, Супонева Н.А.²

¹Институт клинической и профилактической неврологии и ²Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва; ³Институт лингвистики и межкультурной коммуникации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴Department of Neurology, MS Center Amsterdam, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; ⁵кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института неврологии и нейронаук ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
^{1,2}Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ³Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
⁴De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, the Netherlands; ⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Нарушение функции рук — одно из распространенных клинических проявлений рассеянного склероза (РС), оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов.

Цель исследования — разработка русскоязычной версии и лингвокультурная адаптация опросника «Функция рук при РС» (ФРРС) / Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ), используемого для количественной оценки функционального состояния рук у пациентов с РС.

Материал и методы. Процесс перевода и лингвокультурной адаптации опросника включал шесть этапов: прямой перевод двумя специалистами, синтез переводов, обратный перевод, экспертизу русскоязычной версии опросника, пилотное тестирование и финальную редакцию текста. В пилотное исследование были включены 18 русскоязычных пациентов с диагнозом РС. Опросник заполнялся под контролем невролога, оценивались его понятность, доступность формулировок и общее восприятие пациентами. Медиана возраста участников пилотного тестирования составила 33 года, медиана продолжительности заболевания — 6 лет, средний балл по шкале EDSS — 4,0.

Результаты. Все участники успешно завершили заполнение опросника без затруднений. Время заполнения варьировало от 4 до 12 мин. По итогам анализа утверждена финальная русскоязычная версия опросника ФРРС, адаптированная с учетом языковых и культурных особенностей. Русскоязычная версия опросника показала клиническую применимость и понятность для пациентов с РС.

Заключение. Данный опросник может использоваться в рутинной клинической практике и научных исследованиях как надежный инструмент для оценки функционального состояния рук. На следующем этапе исследования по валидации планируется оценка психометрических характеристик русскоязычной версии опросника.

Ключевые слова: рассеянный склероз; опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (ФРРС); русская версия; лингвокультурная адаптация.

Контакты: Дарья Дмитриевна Елисеева; eliseeva@neurology.ru

Для цитирования: Елисеева Д.Д., Юсупова Д.Г., Абрамова А.А., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Гиржова И.Н., Uitdehaag В.М.Ж., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Супонева Н.А. Опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (AMSQ): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):54–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-54-60>

The Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version

Eliseeva D.D.¹, Yusupova D.G.², Abramova A.A.¹, Zaytsev A.B.³, Zimin A.A.²,
Girzhova I.N.¹, Uitdehaag B.M.J.⁴, Boyko A.N.^{5,6}, Zakharova M.N.¹, Suponeva N.A.²

¹Institute of Clinical and Preventive Neurology and ²Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow; ³Institute of Linguistics and Intercultural Communication, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Department of Neurology, MS Center Amsterdam, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; ⁵Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁶Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

^{1,2}80, Volokolamskoye Sh., 125367, Moscow, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

⁴De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, the Netherlands; ⁵1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁶1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Impaired hand function is one of the most common clinical manifestations of multiple sclerosis (MS), which has a significant impact on patients' quality of life.

Objective: *to develop a Russian-language version and linguistic and cultural adaptation of the Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ), which is used to quantitatively assess hand function in patients with MS.*

Material and methods. *The process of translating and linguistically and culturally adapting the questionnaire comprised six stages: direct translation by two specialists, synthesis of the translations, back-translation, expert review of the Russian-language version of the questionnaire, pilot testing, and final editing of the text. The pilot study included 18 Russian-speaking patients diagnosed with MS. The questionnaire was completed under the supervision of a neurologist, and its clarity, accessibility of wording and overall perception by patients were assessed. The median age of the pilot study participants was 33 years, the median duration of the disease was 6 years, and the mean EDSS score was 4.0.*

Results. *All participants successfully completed the questionnaire without difficulty. The time taken to complete it ranged from 4 to 12 minutes. Following the analysis, the final Russian-language version of the AMSQ questionnaire, adapted to take account of linguistic and cultural characteristics, was approved. The Russian-language version of the questionnaire demonstrated clinical applicability and comprehensibility for patients with MS.*

Conclusion. *This questionnaire can be used in routine clinical practice and scientific research as a reliable tool for assessing hand function. The next stage of the validation study will involve evaluating the psychometric properties of the Russian-language version of the questionnaire.*

Keywords: *multiple sclerosis; the Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ); Russian-language version; linguistic and cultural adaptation.*

Contact: *Daria Dmitrievna Eliseeva; eliseeva@neurology.ru*

For citations: *Eliseeva DD, Yusupova DG, Abramova AA, Zaytsev AB, Zimin AA, Girzhova IN, Uitdehaag BMJ, Boyko AN, Zakharova MN, Suponeva NA. The Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2026;18(2):54–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-54-60>*

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, приводящее к развитию неврологического дефицита и сопровождающееся нарастанием инвалидизации. В клинической практике и научных исследованиях существует потребность в точной и динамической оценке функциональных нарушений у пациентов с РС, в том числе для мониторинга эффективности терапии препаратами, изменяющими течение заболевания (ПИТРС), и выявления прогрессирования заболевания. Наиболее широко используемым инструментом оценки инвалидизации является Расширенная шкала оценки инвалидизации при рассеянном склерозе Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS), однако она обладает ограниченной чувствительностью к медленно нарастающим изменениям, особенно в отношении отдельных функциональных доменов [1].

Одним из клинически значимых, но недостаточно точно отражаемых в рамках EDSS аспектов является нарушение функции верхних конечностей. По данным литературы, дисфункция рук наблюдается у большинства пациентов с РС и оказывает существенное влияние на их повседневную активность и качество жизни. При этом традиционные методы объективной оценки, такие как тест с колышками и девятью отверстиями (9-Hole Peg Test), позволяют объективизировать скорость выполнения заданий, но не отражают субъективное восприятие пациентом степени функциональных ограничений. В связи с этим возрастает значимость инструментов оценки, основанных на результатах, сообщаемых самими пациентами (patient-reported outcome measures, PROMs) [2].

Опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (ФРПС; Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire, AMSQ) представляет собой специализированный инструмент класса PROMs, разработанный для количественной оценки функционального состояния рук у пациентов

с РС. Он включает 31 пункт, отражающий выполнение повседневных действий, и позволяет оценить степень ограничения функций верхних конечностей за последние 2 нед. Опросник продемонстрировал высокую надежность и валидность в международных исследованиях, а также психометрическую эквивалентность при переводе на ряд языков [3].

Для обеспечения объективности клинических результатов при обследовании пациентов с РС с помощью шкал и опросников, разработанных за пределами Российской Федерации, необходима их валидация на русском языке с учетом специфики национального языкового и культурного контекста. Валидация строго необходима для обеспечения эквивалентности результатов оценки с помощью русскоязычных версий шкал по сравнению с их оригинальными версиями. Таким образом, разработка русскоязычной версии опросника AMSQ (опросник ФРПС) и ее валидация позволят стандартизировать подход к оценке функционального состояния рук у пациентов с РС в России и обеспечить его соответствие международной практике.

Целью настоящей работы явилась разработка русскоязычной версии и лингвокультурная адаптация опросника AMSQ.

Согласие авторов оригинального опросника AMSQ на разработку и валидацию русскоязычной версии опросника получено.

Материал и методы. Процесс адаптации опросника AMSQ, изначально разработанного на нидерландском языке, включал многоступенчатую процедуру, направленную на обеспечение лингвистической точности, культурной релевантности и клинической применимости шкалы для русскоязычных пользователей. Методология, использованная в рамках настоящей работы, соответствовала международно признанным рекомендациям по лингвокультурной адаптации психометрических инструментов (см. таблицу) [4].

Процедура лингвокультурной адаптации опросника AMSQ
The procedure of linguistic and cultural adaptation of the AMSQ

Номер этапа п/п	Название этапа лингвокультурной адаптации	Содержание этапа лингвокультурной адаптации
1	Прямой перевод	Оригинальная версия AMSQ была переведена с нидерландского на русский язык двумя независимыми профессиональными переводчиками. Особое внимание уделялось сохранению не только лексического, но и смыслового соответствия исходному материалу
2	Сведение (синтез) переводов	Обе версии перевода были объединены в предварительный единый текст, учитывающий разночтения и лексико-грамматические особенности русской речи
3	Обратный перевод	С целью выявления потенциальных смысловых искажений был проведен обратный перевод предварительно подготовленного русского варианта опросника на нидерландский язык, осуществленный носителем нидерландского языка с медицинским образованием
4	Анализ и редактирование экспертной комиссией	Сформированная междисциплинарная экспертная комиссия (с участием неврологов, осуществляющих ведение пациентов с РС, и медицинских переводчиков) под председательством независимого переводчика, не участвовавшего в подготовке первичных версий перевода, провела анализ предварительной версии перевода опросника и дальнейшую коррекцию формулировок, которые могли бы затруднить интерпретацию опросника
5	Пилотное тестирование	Русскоязычная версия опросника ФРПС прошла пилотное тестирование на выборке из 18 пациентов с РС. Пациентам предлагалось заполнить опросник под контролем врача-невролога с последующей оценкой понятности и корректности формулировок
6	Финальная редакция	По результатам пилотного тестирования и повторного заседания экспертной комиссии был утвержден текст окончательного русскоязычного варианта опросника

Пилотное тестирование русскоязычной версии опросника получило одобрение локального этического комитета ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук». Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пилотное тестирование проводилось на базе 6-го неврологического отделения и научно-консультативного отделения ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук».

Критерии включения в исследование:

- диагноз «Рассеянный склероз» в соответствии с диагностическими критериями McDonald (2017);
- свободное владение русским языком.

Критерием исключения из исследования являлось наличие на момент обследования психических заболеваний, тяжелых соматических заболеваний в состоянии декомпенсации, затрудняющих продуктивный контакт с пациентом.

В пилотное тестирование русскоязычного варианта шкалы были включены 18 пациентов с диагнозом РС, для которых русский язык являлся родным языком. Из 18 пациентов 10 были женщинами. Медиана и межквартильный интервал возраста составили 33 [19; 42,5] года. У 11 пациентов отмечался ремиттирующий тип течения РС, у четырех — вторично-прогрессирующий РС с активностью, у трех — вторично-прогрессирующий РС без активности. Медиана и межквартильный интервал продолжительности заболевания составили 6 [1; 11] лет. Средний балл по шкале EDSS составил 4,0; минимальный балл EDSS в выборке — 1,5; максимальный балл — 6,0. Заполнение опросника проводилось однократно; пациенты вручную заполняли опросник в бумажном варианте.

Результаты. Продолжительность заполнения опросника пациентами варьировала от 4 до 12 мин. Сложностей в понимании и заполнении опросника ФРПС ни у кого из пациентов не возникло. Был сделан вывод о доступности

для понимания и простоте использования опросника пациентами с РС, в том числе в рамках амбулаторного приема.

По результатам первого этапа исследования по валидации опросника, в том числе его пилотного тестирования в группе пациентов с РС, была утверждена окончательная русскоязычная версия опросника ФРПС (см. приложение).

После окончания разработки русскоязычной версии опросника продолжена работа по оценке психометрических свойств опросника.

Обсуждение. В рамках настоящей работы был проведен первый этап разработки русскоязычной версии опросника «Функция рук при рассеянном склерозе» (AMSQ), включавший перевод, лингвокультурную адаптацию и пилотное тестирование инструмента в группе русскоязычных пациентов с РС. Использованная методология соответствовала международным рекомендациям по адаптации опросников, основанных на самооценке пациентов, и включала последовательные этапы прямого перевода, синтеза переводов, обратного перевода, экспертного анализа, пилотного тестирования и финальной редакции текста. Такой подход позволяет обеспечить не только лексическую точность перевода, но и смысловую, культурную и клиническую эквивалентность русскоязычной версии оригинальному опроснику.

Актуальность данной работы определяется необходимостью более точной оценки функциональных нарушений у пациентов с РС в условиях современных возможностей патогенетической терапии заболевания с помощью ПИТРС. Терапия ПИТРС направлена на снижение частоты обострений заболевания; в случае прогрессирующих форм РС — на торможение прогрессирования инвалидизации. Как в рутинной клинической практике, так и в рамках научных исследований существует потребность в объективном и точном, динамическом измерении степени функциональ-

ных нарушений и инвалидизации у пациентов с РС — как для оценки эффективности патогенетической терапии, так и для выявления клинических признаков перехода РС в прогрессирующий тип течения [1].

Наиболее распространенным методом оценки выраженности инвалидизации у пациентов с РС остается шкала EDSS, в рамках которой состояние пациента оценивается по восьми функциональным системам, к которым относятся зрительная, стволовая, пирамидная, мозжечковая, чувствительная функциональные системы, функциональные системы «тазовые функции», «высшие мозговые функции» и «передвижение». В зависимости от оценки каждой функции в баллах вычисляется итоговый показатель по шкале, при этом большее количество баллов соответствует большей выраженности инвалидизации. Минимальное количество баллов по шкале EDSS — 0 (неврологический статус без особенностей, 0 баллов за каждую функциональную систему), максимальное — 10 баллов (показатель соответствует смерти вследствие РС); шаг по шкале составляет 0,5 балла [5].

Несмотря на очевидное удобство использования EDSS как метода всеобъемлющей оценки степени инвалидизации пациента, в том числе нарушения его способности к самостоятельному передвижению, эта шкала обладает ограниченной чувствительностью в отношении выявления медленного прогрессирования заболевания. В этом случае постепенное нарастание неврологической симптоматики, а также ограничение возможности выполнения каких-либо бытовых действий может происходить незаметно для пациента и наблюдающего его врача; при этом стандартный неврологический осмотр, равно как и оценка состояния пациента по шкале EDSS, не позволяют объективно оценить наличие и степень нарастания инвалидизации [5, 6].

С целью решения этой задачи предложен ряд специальных шкал и опросников, направленных на оценку конкретных функций у пациентов с РС, например Ambulation Index (Индекс передвижения), Bladder Control Scale (Шкала контроля функций мочевого пузыря), 9-Hole Peg Test (Тест с колышками и девятью отверстиями), Timed 25-Foot Walking test (Тест ходьбы на 25 футов) и др. Кроме того, в рамках клинических исследований активно используются шкалы и опросники, заполняемые пациентами (PCP — результаты, сообщаемые пациентами, или PROMs), направленные на оценку качества жизни, например Опросник качества жизни (Health Status Questionnaire) SF-36 [2].

Отдельного внимания заслуживают шкалы и опросники, направленные на оценку функции рук у пациентов с РС. По данным литературы, нарушение функции рук (в том числе кистей рук) отмечается у 76% пациентов с РС, при этом в половине случаев эти нарушения выражены умеренно [7]. Слабость в мышцах рук, нарушение координации и мелкой моторики, являющиеся частыми симптомами РС, в совокупности приводят к нарушению нормального функционирования верхних конечностей. Эти проявления заболевания носят инвалидизирующий характер, снижая качество жизни пациентов с РС. Шкалы для оценки функции рук можно условно разделить на шкалы, оценивающие один из аспектов неврологического статуса (например, мышечную силу в руках, координацию движений, наличие и выраженность атаксии и тремора и др.), и шкалы, оценивающие функциональное состояние рук при выполнении бытовых задач [8].

В клинической практике наиболее распространенным методом оценки функционального состояния рук является тест с колышками и девятью отверстиями (9-Hole Peg Test, 9HPT), в рамках которого с использованием специального оборудования (доски с девятью отверстиями и местом для хранения девяти колышков) пациенту предлагается быстро разместить колышки в отверстиях, а затем вернуть их назад на место хранения. При этом засекается время, затраченное на выполнение задания. Несмотря на популярность 9HPT, этот тест ориентирован на оценку результата выполнения теста и не отражает субъективное восприятие пациентом нарушения нормального функционирования рук [2].

Опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (ФРПС; Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire, AMSQ) — первая шкала, относящаяся к категории так называемых показателей исходов, сообщаемых пациентами (PROMs), которая была разработана в 2015 г. специально для оценки функционального состояния рук (в том числе кистей) у пациентов с РС [3].

Шкала включает 31 пункт, соответствующий бытовым действиям, выполнение которых может быть затруднено вследствие нарушения функции верхних конечностей при РС. Пациент оценивает влияние РС на возможность выполнения определенного действия в течение последних 2 нед по шкале от 1 до 6 баллов, где 6 баллов соответствуют полной невозможности выполнять действие («больше не могу»), а 1 балл — отсутствию ограничения возможности выполнения действия из-за заболевания («совсем нет») [3].

Все пункты оценки в опроснике могут быть условно разделены на функциональные домены, связанные с:

- 1) *одеванием* (например, надеть куртку, завязать шнурки на обуви);
- 2) *уходом за собой и гигиеной* (например, мыть руки, вытереть тело полотенцем);
- 3) *принятием пищи* (например, открыть бутылку с закручивающейся крышкой, открыть пачку чипсов);
- 4) *письмом и использованием компьютера* (например, пользоваться компьютерной мышкой, печатать на клавиатуре);
- 5) *манипуляцией различными объектами* (например, повернуть ключ в замке) [3].

В процессе разработки AMSQ авторами опросника был проведен систематический обзор соответствующей литературы и отобрано 42 опросника для оценки функции рук (в том числе кистей рук). Был получен суммарный список из 529 различных пунктов для оценки. Так как разработка шкалы AMSQ велась на нидерландском языке, пункты оценки на других языках были переведены на нидерландский. На следующем этапе группа специалистов, занимающихся ведением пациентов с РС (невролог, реабилитолог, двое физиотерапевтов, эрготерапевт) проводили анализ всех пунктов для оценки, исключив те пункты, которые напрямую не относятся к оцениванию функции рук. После этого был проведен анализ оставшихся пунктов (n=257), включавший разделение их на функциональные домены (например, связанные с надеванием предметов гардероба, хватанием, поворотами и др.) и заполнение опросника группой пациентов с РС. По результатам статистического анализа на финальном этапе был отобран 31 пункт для оценки, вошедший в итоговый вариант опросника AMSQ [3].

В дальнейшем было проведено исследование по валидации шкалы с участием 518 пациентов с РС из центров РС в Амстердаме (Нидерланды), Мельсбруке (Бельгия) и Нидерландского сообщества пациентов с РС. Средний возраст участников составил 47,5 года; средняя продолжительность заболевания на момент включения в исследование — 11,9 года. У 43% участников отмечался ремиттирующий РС, у 18% — первично-прогрессирующий РС, у 26% — вторично-прогрессирующий РС, в оставшихся случаях — клинически изолированный синдром или тип течения РС был неизвестен. Заполняли опросник онлайн 67% пациентов, в бумажном варианте — 33%. Итоговый вариант AMSQ, содержащий 31 пункт, заполняли 42% пациентов; более длинные версии опросника с 168 или 257 пунктами оценки — 58%. Было показано, что AMSQ, состоявший из 31 пункта, является надежным и точным инструментом оценки функционального состояния рук, который подходит для всех групп пациентов с РС, вне зависимости от пола, типа течения РС или формы заполнения опросника (на бумаге или онлайн) [3].

В исследовании N.F. Kalkers и соавт. [9] был проведен анализ differential item functioning (DIF; дифференциальное функционирование заданий) при использовании оригинального варианта AMSQ и его переводов на английский, немецкий, французский, испанский и итальянский языки. В исследование были включены 1733 пациента с РС. Перевод шкалы на каждый из пяти других языков включал подготовку независимых переводов несколькими переводчиками, синтез переводов, обратный перевод, экспертный анализ и предварительное тестирование финальной версии текста на небольшой (5–8 человек) группе пациентов. Было показано, что переведенные варианты AMSQ имеют психометрическую эквивалентность, а значит, могут быть использованы в рамках многоцентровых международных исследований. При этом ни для одного пункта не было выявлено наличие DIF. Это свидетельствует о том, что пациенты с одинаковой выраженностью функциональных нарушений понимают одни и те же пункты опросника и отвечают на них сходным образом, вне зависимости от языка опросника.

Наконец, в 2018 г. была предложена упрощенная версия AMSQ (Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire-Short Form, AMSQ-SF), содержащая всего 10 пунктов из исходных 31 оригинального AMSQ. При тестировании шкалы на когорте пациентов с РС было показано, что минимальное количество пунктов для оценки, при котором надежность и точность сокращенного опросника была сопоставима с полной версией, соответствует 10. Таким образом, AMSQ-SF может быть использован взамен AMSQ в рамках клинических исследований, что позволит сократить временные издержки на заполнение опросника, сохранив при этом надлежащую точность опросника как инструмента оценки функционального состояния рук [10].

Полученные в рамках проведенного нами пилотного тестирования результаты подтверждают, что русскоязычная версия опросника ФРПС является понятной и удобной для пациентов с РС, а также применимой в условиях реальной клинической практики. Отсутствие затруднений при заполнении, а также относительно короткое время выполнения опросника свидетельствуют о его хорошей воспринимаемости и низкой нагрузке на пациента. Это особенно важно для инструментов класса PROMs, поскольку их эффективность во многом определяется не только психометрическими характеристиками, но и практической применимостью в условиях реальной клинической практики.

Заключение. В результате проведенного нами первого этапа валидации опросника ФРПС разработана русскоязычная версия опросника, которая является понятной, удобной в применении и эквивалентной оригиналу. В рамках пилотного тестирования опросника участники исследования не испытывали трудностей при его заполнении, что свидетельствует о доступности формулировок для понимания и простоте практического применения опросника на практике. Утвержденная русскоязычная версия может использоваться в клинической практике и в исследованиях, обеспечивая сопоставимость с международными данными. В настоящий момент продолжается дальнейшая оценка психометрических характеристик опросника, в том числе валидности, надежности и чувствительности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-79. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2211. doi: 10.1001/jama.2021.7928
- Van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017 Mar;31(3):217-36. doi: 10.1007/s40263-017-0412-5
- Mokkink LB, Knol DL, van der Linden FH, et al. The Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ): development and validation of a new tool using IRT methods. *Disabil Rehabil*. 2015 Dec;37(26):2445-51. doi: 10.3109/09638288.2015.1027005
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186-91. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014
- Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev*. 2020 May;19(5):102512. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102512
- Bastos A, Soares M, Guimaraes J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Nov;91:105881. doi: 10.1016/j.msard.2024.105881
- Johansson S, Ytterberg C, Claesson IM, et al. High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. Associations with perceived health. *J Neurol*. 2007 Jun;254(6):767-73. doi: 10.1007/s00415-006-0431-5
- Lamers I, Kelchtermans S, Baert I, Feys P. Upper limb assessment in multiple sclerosis: a systematic review of outcome measures and their psychometric properties. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Jun;95(6):1184-200. doi: 10.1016/j.apmr.2014.02.023
- Kalkers NF, Galan I, Kerbrat A, et al. Differential item functioning of the Arm function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ) by language, a study in six countries. *Mult Scler*. 2021 Jan;27(1):90-6. doi: 10.1177/1352458519895450
- Luijten MA, Eekhout I, D'Hooghe M, et al. Development of the Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire-Short Form (AMSQ-SF): A static 10-item version. *Mult Scler*. 2018 Dec;24(14):1892-901. doi: 10.1177/1352458518808197

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 01.02.2026 / 02.04.2026 / 03.04.2026

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.

Елисеева Д.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2173-927X>
 Юсупова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>
 Абрамова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7960-1006>
 Зайцев А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>
 Зимин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>
 Гиржова И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1208-3811>
 Uitdehaag B.M.J. <https://orcid.org/0000-0002-9226-7364>
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
 Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
 Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Приложение

Опросник «Функция рук при рассеянном склерозе» (AMSQ)

Прежде чем отвечать на вопросы, внимательно прочтите приведенную ниже инструкцию:

- Действия, которые Вы никогда не выполняете:
 - Если вопрос касается действий, которые Вы никогда не выполняете (или не выполняли), постарайтесь **представить**, мешает ли Вам что-либо выполнить эти действия.
 - Выбирайте вариант «**Больше не могу выполнить это действие**», если Вы больше не выполняете данное действие **из-за ограничений в работе руки**.
- Некоторые действия можно выполнить **одной рукой**. Отвечая на вопросы, имейте в виду ту руку, которой Вы обычно выполняете эти действия или выполняли до того, как у Вас появились жалобы.
- Если Вы выполняете действие с помощью какого-то **приспособления**, попробуйте представить, как бы Вы выполняли это действие без использования вспомогательных средств.

№	Насколько сильно за последние 2 нед рассеянный склероз повлиял на Вашу способность выполнять следующие действия?	Никак не повлиял	Немного	Умеренно	Достаточно сильно	Очень сильно	Больше не могу выполнить это действие
1	Написать короткое предложение ручкой	1	2	3	4	5	6
2	Брать мелкие предметы, такие как ключ или ручка	1	2	3	4	5	6
3	Надеть куртку	1	2	3	4	5	6
4	Завязать шнурки на обуви	1	2	3	4	5	6
5	Держать полную тарелку еды	1	2	3	4	5	6
6	Налить жидкость из бутылки в стакан	1	2	3	4	5	6
7	Перевернуть страницу книги	1	2	3	4	5	6
8	Пользоваться компьютерной мышкой	1	2	3	4	5	6
9	Пользоваться ручкой или карандашом	1	2	3	4	5	6
10	Повернуть ключ в замке	1	2	3	4	5	6
11	Отрезать кусочек бумаги ножницами	1	2	3	4	5	6
12	Пристегнуть ремень безопасности в автомобиле	1	2	3	4	5	6
13	Застегивать пуговицы	1	2	3	4	5	6
14	Открыть бутылку с прохладительным напитком	1	2	3	4	5	6
15	Снять свитер или футболку	1	2	3	4	5	6
16	Взять монеты со стола	1	2	3	4	5	6
17	Печатать на клавиатуре	1	2	3	4	5	6
18	Застегнуть молнию на куртке	1	2	3	4	5	6
19	Нести сумку с продуктами	1	2	3	4	5	6
20	Мыть руки	1	2	3	4	5	6
21	Резать ножом	1	2	3	4	5	6
22	Есть вилок	1	2	3	4	5	6
23	Вытереть тело полотенцем	1	2	3	4	5	6
24	Открыть бутылку с закручивающейся крышкой	1	2	3	4	5	6
25	Расстегнуть рубашку	1	2	3	4	5	6
26	Потереть спину мочалкой	1	2	3	4	5	6
27	Помыть голову	1	2	3	4	5	6
28	Открыть пачку чипсов	1	2	3	4	5	6
29	Поднести ко рту полный стакан или чашку	1	2	3	4	5	6
30	Выдавить зубную пасту на зубную щетку	1	2	3	4	5	6
31	Заправить футболку/рубашку в брюки	1	2	3	4	5	6

Примечание. Перевод выполнен с нидерландского языка на русский язык с согласия и при участии правообладателей опросника из Amsterdam Neuroscience, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands.

Дифференцированный подход к диагностике и лечению психических нарушений у пациента с синдромом Элерса–Данлоса (клиническое наблюдение)



Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Головкина Д.А., Сегал Т.В., Литвин Ф.А.

Кафедра психиатрии и наркологии 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. 9

Соматические и неврологические наследственные заболевания, возникающие вследствие различных генетических мутаций и проявляющиеся обычно с детского возраста, часто сопровождаются различными психическими нарушениями. Это могут быть психические расстройства экзогенно-органического генеза, личностные расстройства, усугубляющиеся или формирующиеся на фоне длительной тяжелой инвалидизирующей болезни с реакциями декомпенсации и дезадаптации; также коморбидно могут протекать эндогенные заболевания. Психические расстройства сами по себе усложняют картину болезни, снижают качество жизни и усиливают социальную дезадаптацию. Кроме того, психические нарушения, особенно тревожно-депрессивного плана, могут утяжелять соматическую патологию по психосоматическому механизму, что необходимо учитывать при оказании помощи таким больным. В качестве иллюстрации вышесказанного приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом Элерса–Данлоса (наследственная дисплазия соединительной ткани), проявляющимся, помимо патологии опорно-двигательного аппарата, выраженными сердечно-сосудистыми, неврологическими и психическими нарушениями. Последние представлены органическим расстройством личности преимущественно истерического характера с тревожно-депрессивными реакциями дезадаптации. Обсуждаются трудности дифференциальной диагностики личностных расстройств и терапевтические аспекты.

Ключевые слова: синдром Элерса–Данлоса; неврологические нарушения; психические расстройства; органическое расстройство личности; депрессия; тревога.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для цитирования: Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Головкина Д.А., Сегал Т.В., Литвин Ф.А. Дифференцированный подход к диагностике и лечению психических нарушений у пациента с синдромом Элерса–Данлоса (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):61–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-61-67>

A differentiated approach to the diagnosis and treatment of mental disorders in a patient with Ehlers–Danlos syndrome (clinical observation)

Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Golovkina D.A., Segal T.V., Litvin F.A.

*Department of Psychiatry and Narcology, 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. 9, Moscow 119021, Russia*

Somatic and neurological hereditary disorders, which arise as a result of various genetic mutations and usually manifest from childhood, are often accompanied by various mental health disorders. These may include mental disorders of exogenous-organic origin, personality disorders that are exacerbated or develop against a background of prolonged, severe, disabling illness with reactions of decompensation and maladjustment; endogenous disorders may also occur comorbidly. Mental disorders in themselves complicate the clinical picture, reduce quality of life and exacerbate social maladjustment. Furthermore, mental disorders, particularly those of an anxiety-depressive nature, can aggravate somatic pathology via a psychosomatic mechanism, a factor that must be taken into account when providing care for such patients. To illustrate the above, we present a clinical case of a patient with Ehlers–Danlos syndrome (a hereditary connective tissue dysplasia), which manifests, in addition to musculoskeletal pathology, as pronounced cardiovascular, neurological and mental disorders. The latter are represented by an organic personality disorder of a predominantly hysterical nature with anxiety-depressive maladaptive reactions. The difficulties of differential diagnosis of personality disorders and therapeutic aspects are discussed.

Keywords: Ehlers–Danlos syndrome; neurological disorders; mental disorders; organic personality disorder; depression; anxiety.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For citations: Tyuvina NA, Maksimova TN, Golovkina DA, Segal TV, Litvin FA. A differentiated approach to the diagnosis and treatment of mental disorders in a patient with Ehlers–Danlos syndrome (clinical observation). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2026;18(2):61–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-61-67>

Синдром Элерса–Данлоса (СЭД) охватывает группу разнообразных наследственных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гипермобильностью суставов, гиперэластичностью кожи и хрупкостью тканей. Это заболевание возникает вследствие генетических мутаций, влияющих на коллаген и связанные с ним белки, что приводит к целому спектру клинических проявлений, которые могут варьировать от легких до угрожающих жизни осложнений [1–3].

СЭД не ограничивается только нарушениями опорно-двигательного аппарата. Он также может затрагивать сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и нервную системы. Исследования показывают, что среди пациентов, страдающих СЭД, наблюдается значительно более высокая распространенность неврологических расстройств по сравнению с общей популяцией. В частности, отмечается повышенная вероятность цереброваскулярных осложнений, включая расслоение сонных и позвоночных артерий, аневризмы сосудов шейного отдела позвоночника и головного мозга, а также цереброваскулярные мальформации [4]. Пациенты часто испытывают хронические боли в опорно-двигательном аппарате, мышечную слабость и усталость, у них отмечаются мигрени и идиопатическая внутричерепная гипертензия [5, 6]. Отмечаются структурные аномалии нервной системы, такие как полимикрия и невропатия, с симптомами, включающими атрофию зрительного нерва, сенсоневральную глухоту и мозжечковую атаксию [7, 8].

При обследовании пациентов с СЭД подросткового и юношеского возраста психические нарушения выявлялись в 86% случаев, при этом установлена корреляция между выраженностью боли, депрессией, тревогой и нарушениями сна. При этом подчеркивается, что тревога и боль являются наиболее важными прогностическими критериями качества жизни [9]. В другом исследовании также выявлена корреляционная связь между наличием мышечной боли, боли в животе, невропатической боли, мигрени и усталости с тревожными и аффективными расстройствами [10].

Уже с раннего возраста у детей с дисплазией соединительной ткани отмечаются особенности характера с акцентуацией по тревожно-мнительному, истероидному, эпилептоидному типу [11–13]. При обследовании взрослых пациентов с дисплазией соединительной ткани у 21% диагностируются расстройства личности [14]. СЭД связан с повышенным риском расстройств аутистического спектра, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, депрессии и попыток суицида [15]. Результаты ряда исследований показывают повышенный уровень тревоги (от 23,6% [10, 16] до 74,8% [17]) и депрессии (от 22,4% [17] до 42% [9]) у пациентов с СЭД [17]. Более того, у 53% пациентов депрессия соответствует критериям большого депрессивного расстройства [18], а 60–70% пациентов испытывают тревожность, соответствующую критериям генерализованного тревожного расстройства [19].

Несмотря на высокую распространенность психических расстройств при СЭД, данных об их генезе, диагностике и лечении представлено недостаточно. Психические расстройства могут быть коморбидными эндогенными, психоорганическими вследствие цереброваскулярных нарушений и нозогенными в виде личностной и эмоциональной реак-

ции на болезнь. Пациенты с СЭД помимо неврологической и терапевтической помощи нуждаются в адекватных психосоциальных и психотерапевтических подходах с учетом не только структуры и тяжести психических расстройств, но и механизма их формирования.

Для иллюстрации вышесказанного приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 24 лет. Анамнез: наследственность отягощена рекуррентным депрессивным расстройством у матери и бабушки по материнской линии. Дед по матери страдал алкоголизмом, асоциальным расстройством личности, по поводу чего наблюдался у психиатра. Мать гиперпекающая, тревожная. В первый год жизни отец ушел из семьи, в дальнейшем контакт с ним не поддерживали.

Родился в Донецке, единственный ребенок в семье. Беременность протекала с угрозой выкидыша, сохранялась с помощью гормональной терапии. Роды путем кесарева сечения на 36-й неделе беременности. После рождения у пациента диагностировали гипоксическое поражение центральной нервной системы, синдром двусторонней пирамидальной недостаточности. Наблюдался у невролога. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга была выявлена «картина расширения подбололочных пространств и межполушарной борозды». В 1 год 10 мес во время планового осмотра диагностированы синусовая тахикардия, увеличение электрической активности левого желудочка, изменения в миокарде. По этому поводу у кардиолога не наблюдался, терапия не проводилась.

В возрасте 3 лет мать пыталась отдать его в детский сад, однако в ее отсутствие он сильно плакал. Через 2 дня она забрала его домой. До школы находился с матерью, с детьми практически не общался.

В 4 года при плановом обследовании у невролога было рекомендовано проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ). Заключение от 16.06.2004: «Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга (дельта- и тета-ритм, усиливающиеся при функциональных нагрузках, повышена судорожная готовность мозга)». Терапия, со слов больного, не проводилась.

В 5 лет на фоне стресса впервые возник пароксизм наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Поставлен на учет у кардиоревматолога. В связи с частыми приступами пароксизмальной НЖТ в 2005 г. получил статус инвалида детства.

Результаты МРТ головного мозга от 09.06.2005 (5 лет): «Данных, свидетельствующих о наличии объемной и очаговой патологии головного мозга, не получено. Расширение боковых желудочков мозга и незначительное расширение подбололочных пространств».

Мать пыталась развивать сына, водила его на различные кружки (музыка, лепка из глины, танцы), присутствовала с ним на всех занятиях. В школу пошел с 7 лет, адаптация давалась сложно, не получалось выстроить отношения с одноклассниками. Испытывал постоянную тревогу перед посещением школы, боялся публичных ответов на уроках. В ответ на любое замечание начинал плакать, падал и катался по полу в истерике, повышалась температура, возникали приступы НЖТ. Со второго полугодия первого класса в связи с регулярными «истериками» и приступами пароксизмальной НЖТ переведен на домашнее обучение. Учеба давалась довольно легко,

однако оценки ниже «отлично» воспринимал болезненно, плакал, хлопал дверьми. В свободное от уроков время посещал кружки по астрономии, изобразительному искусству, занимался в секции по плаванию.

В возрасте 8 и 10 лет госпитализировался в Донецкий институт неотложной и восстановительной хирургии в связи с частыми приступами НЖТ. По данным медицинской документации, во время последней госпитализации был возбужден, тревожен, жаловался на ночные кошмары, испытывал страх замкнутых пространств. Был назначен финлепсин с положительным эффектом. После выписки из стационара продолжал обучение на дому.

До 11 лет отмечался ночной энурез, чем не тяготился, за помощью к врачам не обращался.

В 12 лет сильно вырос, стало тяжело передвигаться. Был госпитализирован в областную клиническую больницу с жалобами на периодические боли в сердце, приступы сердцебиения, боль и слабость в ногах. Был выставлен клинический диагноз: «Диспластическая кардиопатия (аномально расположенная хорда левого желудочка) с нарушением ритма сердца: пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия и наджелудочковая экстрасистолия. Вегетососудистая дисфункция по гипотензивному типу на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (воронкообразная деформация грудной клетки, поясничный сколиоз, плоские вальгусные стопы, перекос таза, гипермобильный суставной синдром, арахнодактилия, искривление носовой перегородки вправо)». В связи с основным заболеванием получал симптоматическую терапию. По поводу нарушений опорно-двигательного аппарата наблюдался у травматолога-ортопеда. В это время жаловался на частые головные боли, утомляемость, тревогу, раздражительность; появился кожный зуд нейрогенного характера на руках. Впервые стал наносить самоповреждения на внутреннюю поверхность бедра, тем самым снимал душевную боль, раздражение. В таком состоянии продолжал обучение, однако было тяжело сосредоточиться, появились трудности с запоминанием, успеваемость снизилась. Большую часть времени находился дома под контролем семьи. Дополнительные занятия посещал в сопровождении матери, что, по словам больного, мешало общению со сверстниками.

В 2014 г. вместе с матерью уехал из Донецка в монастырь, где почувствовал себя свободнее, снизилась тревога, прошли головные боли. Стал проявлять самостоятельность, смог наладить общение с окружающими. Нравилось, когда отмечали его успехи, старался выполнять больше поручений, так как похвала вызывала положительные эмоции. Через год мать приняла решение уехать из монастыря, начали регулярно менять место жительства. Негативно воспринял такое решение. Стал раздражительным, совершал поступки наперекор матери, отношения в семье резко ухудшились. Постоянно устраивал скандалы, бил посуду, ломал вещи, хлопал дверьми. Мать, в свою очередь, во время ссоры могла применить физическую силу. Из-за нехватки денег подрабатывал в различных церковных хорах, нравились публичные выступления.

В 2016 г. (16 лет) по рекомендации травматолога-ортопеда обследовался в медико-генетическом центре (Харьков), где установили генетическую природу заболевания соединительной ткани: синдром Элерса—Данлоса, гипермобильный тип. При лабораторном исследовании от 22.08.2016 выявлено: «Оксипролин в моче — 144 мг/сут (норма 11–44)».

В связи с нестабильной жизненной ситуацией продолжить обследования не смогли. В 2017 г. совмещал учебу в школе и ежедневную работу в церковном хоре. На фоне нагрузок появились боли в пояснице, утомляемость. Боли снимал приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В 2018 г. вернулся с матерью в Донецк, устроился на работу в местный хор. Однако на работу ходил с трудом, был подавлен, тревожен. В марте того же года поступил в городскую клиническую больницу с жалобами на одышку и сердцебиение при физической нагрузке, периодические головные боли, боль в коленных, голеностопных суставах. Диагноз: «Диспластическая кардиопатия: дополнительная поперечная трабекула левого желудочка с нарушением сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия, суправентрикулярная форма). Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани: марфаноподобный тип, S-образный сколиоз, стойкий вертеброгенный болевой синдром, спондилоартрит и остеохондроз грудного отдела позвоночника, плоские вальгусные стопы, воронкообразная грудная клетка, перекос таза, нестабильность шейного отдела позвоночника, гипермобильный суставной синдром, арахнодактилия». Постепенно самочувствие стабилизировалось.

В 2019 г. окончил 11-й класс на четверки и пятёрки, поступил на бозословские курсы, продолжил работать в церковном хоре. Работа и учеба нравились, однако к концу года усилились хронические боли, старался не выходить из дома, проводил большую часть времени в постели. Повысились утомляемость, раздражительность, возобновилась тревога. Был вынужден уволиться с работы, социальные контакты минимизировал. К специалистам не обращался. Спустя полгода состояние улучшилось, возобновил работу в хоре. Поступил в музыкальную онлайн-академию.

В 2022 г. на фоне конфликта с родственниками и на работе снова ухудшилось состояние: усилились головные боли, появились раздражительность, плаксивость, «страх завтрашнего дня». Для облегчения своего состояния наносил самоповреждения. Решил уехать от матери в г. Королев. После переезда полностью прервал с ней общение. Стало лучше: «почувствовал свободу», «прилив жизненных сил». Познакомился с мужчиной гомосексуальной ориентации, который снял ему квартиру. Устроился на работу в хор, продолжал обучение онлайн. На работе сложились хорошие отношения с коллективом и руководством. Однако когда что-то шло не по его плану, возникали «истерички», сопровождающиеся слезами, криком, погромами.

Весной 2023 г. возникли конфликты с педагогами. Также высказывал недовольство условиями труда, скандалил на работе. Снова ухудшилось состояние здоровья: участились «прострелы» в пояснице, снизилась концентрация внимания, ухудшилась память, усилились раздражительность, лабильность настроения. Многократно обращался в поликлинику по месту жительства, требовал помощи. Если рекомендации врача не удовлетворяли, мог устроить скандал, написать жалобу на врача за неподобающее обращение с пациентами. Стал ежедневно употреблять алкоголь (до одной бутылки вина за один прием). После употребления спиртного становилось легче, успокаивался, появлялось желание работать.

Из-за нехватки финансов стал периодически ездить на подработки в Москву. Появились панические атаки, проявляющиеся тахикардией, головокружением, чувством онемения головы, нехватки воздуха, дрожью в конечностях, слезами,

продолжительностью до 30 мин, возникающие несколько раз в неделю дома, на улице, в транспорте. После приступа ощущал сильную слабость, сонливость; по возможности ложился спать, мог проспать до 11 ч.

В октябре 2023 г. в связи с неразрешающимся конфликтом с руководством был вынужден уволиться. После ухода с работы появилось безразличие к происходящему вокруг, «перестал чувствовать тело», ощущал безысходность, стал наносить себе повреждения на предплечья рук с целью «почувствовать себя живым».

В этом же месяце появились «суицидальные мысли», начал «готовиться к смерти»: написал предсмертную записку с телефонными номерами людей, которых хотел бы уведомить в первую очередь, указал все необходимые пароли, обратился к нотариусу, где составил завещание. Рассчитал «смертельную» дозу алкоголя для своей массы тела, купил нужное количество. В то же время продолжал ездить в Москву на подработки и параллельно искать новое основное место работы. Восстановился в музыкальной академии и пытался продолжать обучение. 24.10.2023 после «возмущенного сообщения» одного из педагогов принял решение «закончить подготовку к смерти»: взял бутылку водки, но, не успев донести, заснул. Проснулся через 12 ч с сильной головной болью, тошнотой, рвотой, чувствовал себя разбитым и раздавленным. Понял, что алкогольное отравление — не лучший способ суицида. Решил временно «отложить смерть», попробовать вновь «полюбить» жизнь. Перестал употреблять алкоголь.

Вновь возникли сильные головные боли давящего характера, не снимающиеся приемом НПВП, мешающие бытовому функционированию. Также появился сильный дискомфорт в области сердца. Отмечались быстрая истощаемость, сложности с концентрацией внимания, тревожность, плохое настроение, тяжесть в теле, тошнота, снижение аппетита, сонливость днем, бессонница ночью. В этом состоянии лежал в постели, «не мог себя обслуживать». Ухаживали друзья (партнеры по сексу), которые приносили еду, убрали квартиру, помогли с личной гигиеной. Понял, что самостоятельно не справляется со своим состоянием, начал искать психиатра. Однако каждый раз отменял запись в день приема, так как состояние сильно ухудшалось на фоне мыслей о предстоящей дороге.

В январе 2024 г. сдал все необходимые экзамены в музыкальной академии и вышел на работу, но из-за плохой посещаемости и невыполнения домашних заданий успеваемость продолжала снижаться, настроение было подавленным. Возобновились самоповреждения с локализацией в области предплечья, вновь стал употреблять алкоголь. К концу учебного года был отчислен.

В июне 2024 г. вновь сменил место работы на более близкое к дому и с лучшими трудовыми условиями, однако возникали сложности с выходом на работу в связи с плохим самочувствием. Все больше пользовался материальной поддержкой партнера.

06.03.2025 был госпитализирован в кардиологическое отделение Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова Российского университета дружбы народов с потерей сознания во время принятия ванны, выписан спустя 5 дней с диагнозом «пароксизмальная НЖТ». После выписки появились головокружения, укачивание в транспорте, участились предобморочные состояния. Принял решение уволиться с работы.

Состояние продолжало ухудшаться: сниженное настроение, тревога, головная боль, боль в позвоночнике, панические атаки. Решил обратиться за консультацией в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова. Был поставлен диагноз «тревожно-депрессивная реакция дезадаптации» и назначена терапия дулоксетином до 60 мг/сут, габапентином до 600 мг/сут с положительным эффектом. Стал заниматься переобразованием инвалидности, посещал врачей, периодически выходил на подработки.

В мае 2025 г. возник конфликт с арендодателем: на отказ оставить его приятелей ночевать в квартире реагировал с раздражением, нецензурно бранился, демонстративно шумно передвигался по квартире с тростью. Во время одного из таких конфликтов нанес себе порезы на область предплечья, набрал кровь в шприц и написал кровью послание на зеркале, после чего уехал кататься в метро. В связи с этим состоянием обратился в психиатрическую больницу им. П.Б. Ганнушкина, был госпитализирован. Находился на стационарном лечении в течение 2 нед, получал терапию венлафаксином 37,5 мг/сут, кветиапином 25 мг/сут. В больнице чувствовал себя комфортно, общался с другими пациентами («нашел родственные души»), не хотел выписываться из стационара. После выписки улучшилось настроение, уменьшилась тревога и напряжение, но по-прежнему сохранялись проблемы с сердечно-сосудистой системой, беспокоили одышка, сердцебиение, давящие боли в голове, повышенная сонливость. С этими жалобами вновь обратился к психиатру, который скорректировал лечение: дулоксетин 30 мг/сут, габапентин 300 мг/сут, кветиапин 75 мг/сут. Эффект был незначительным, в связи с чем пациент был направлен на стационарное лечение в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова.

Психический статус на момент осмотра: в кабинет входит с тростью, держит ее в руках. Активно начинает беседу. Мимика выразительная, широко улыбается, жестикулирует, откидывает голову назад, жеманно складывает руки. Стараются произвести благоприятное впечатление. Неуместно раскланивается и говорит комплименты. Голос то громкий, то вкрадчивый и тихий. Рассказывая о психотравмирующих ситуациях, суицидальном поведении, межличностных конфликтах, говорит с широкой улыбкой, наблюдает за реакцией. Называет себя обезьяной в цирке. «Мне нравится, что меня показывают студентам». Не стесняясь говорит о рентных установках, извлечении выгоды от инвалидности, нетрадиционной сексуальной ориентации. «Я готов лечь под любого! Мне не важно, мужчина, женщина, в возрасте или молодой! Лишь бы гладили по головке!» Себя характеризует в лучшем свете, об окружающих людях отзываться плохо: «Отношения с матерью я разорвал и пусть подавится своей заботой, я ее заблокировал. Работу я ненавижу! Все ко мне плохо относиться, отвергают, пренебрегают, никто не думает о моих потребностях. А вы знаете у меня вчера истерика была?» На вопрос, что случилось, ответил: «Я просил закрыть форточку, но мне отказали! Я же пою в церковном хоре, меня всю жизнь преследуют фарингиты! Персонал не реагирует на мои просьбы». При рассказе о себе часто уходит в детали, не может отделить главное от второстепенного, не может перейти к ответу на другой вопрос, продолжает детализировать, боится «не полностью изложить информацию». Жалуется на постоянные боли в области позвоночника, нижних конечностях, трудности при физической нагрузке — «вынужден часто ложиться, чтобы снять напряжение с тела». Также отмеча-

ет постоянную тревогу, плохое настроение, отсутствие сил и желания чем-то заниматься, трудности концентрации внимания и ухудшение памяти («все забываю»). С раздражением рассказывает о трудностях общения с коллегами. Часто говорит о том, что врачи его не понимают, не могут назначить правильное обследование. Сообщает, что дома вынужден все время лежать, нет сил выполнять гигиенические процедуры. Аппетит снижен. Говорит: «Тошнит от еды, ем, только когда голова начинает болеть или когда что-то принесут друзья». Ночной сон нарушен, долго засыпает, «плохо и тяжело на душе», «сон не идет и жить не хочется».

Экспериментально-психологическое обследование: на первый план при обследовании выступают индивидуальные особенности испытуемого. Наряду с выраженным истероидным радикалом прослеживаются ригидность, тенденция к застреванию на своих переживаниях, идеях; повышенная возбудимость, стремление подчеркивать свое неблагополучие и винить во всем окружающих; сочетание рентных установок и госпитализма, грубого манипулятивного поведения, перекладывания ответственности за свою жизнь, психическое и соматическое здоровье на окружающих.

Высокая тенденция к вытеснению тревоги мешает построению устойчивого поведения и поддержанию межличностных контактов. Самооценка завышена, отрицательные сигналы от окружения игнорируются. Недостаток критического компонента приводит к примитивному, лъстивому, бесцеремонному поведению, поскольку пациент не может оценить, какое впечатление производит на окружающих. Поверхностность контактов, отсутствие прочной привязанности.

Эмоциональное состояние представлено субдепрессивной симптоматикой с астеническим компонентом, идей самообвинения не прослеживается.

Грубых нарушений мыслительной деятельности не выявлено, отмечается умеренное снижение уровня обобщения с преобладанием конкретно-ситуационных сочетаний и склонностью к рассуждательству и демонстративности. Память и внимание без особенностей. Истощения не наблюдается.

Заключение врача-генетика от 2025 г.: наследственная дисплазия соединительной ткани — синдром Элерса—Данлоса, гипермобильный тип (Q79,6 OMIM 130020). Фибромиалгия.

Заключение МРТ от 2025 г.: данных, свидетельствующих о наличии изменений очагового характера в веществе головного мозга, не получено.

Консультация невролога: хроническая головная боль напряжения (ГБН). Фибромиалгия.

Заключение терапевта: наследственная дисплазия соединительной ткани — синдром Элерса—Данлоса (Q79,6, OMIM 130020) с аритмическим синдромом (пароксизмальная предсердная эктопическая тахикардия), клапанным синдромом (пролапс митрального клапана), сосудистым синдромом (деформация позвоночных артерий с обеих сторон), костно-суставными изменениями (сколиоз, плоскостопие, гипермобильность суставов, дисплазия тазобедренных суставов), астеническим синдромом.

Лечение: продолжал получать психофармакотерапию, назначенную амбулаторно: дулоксетин 60 мг/сут, габапентин 600 мг/сут, кветиапин 125 мг/сут. Психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия с элементами внушения).

Динамический статус: через несколько дней пребывания в отделении повысилось настроение, много времени проводил

в компании других пациентов, общался с ними. Тревоги и неприятных ощущений в теле не испытывал. На улицу не выходил, объясняя это плохим самочувствием. Быстро засыпал, аппетит был достаточен. В коридоре постоянно искал взгляда врача, расплывался в улыбке. Настроение описывал как хорошее. Спустя месяц терапии начал конфликтовать с персоналом, потребовал перевода в платную палату (оплачивал партнер, который постоянно навещал его в клинике.) Стал жаловаться, что персонал и врачи настроены против него, никто не хочет входить в его положение. Плакал в коридоре, кусал руки, после утешения медсестрой успокаивался. На следующий день много лежал в постели, жаловался на простреливающие боли в теле, тяжесть в голове, отсутствие настроения. Через пару дней состояние улучшалось, выходил в коридор, активно общался с пациентами. После назначения врача выходить на прогулки в сад клиники стал демонстративно ходить по отделению с тростью, просил у медсестры НПВП, утверждая, что «перегулял», «теперь все болит». Подобные состояния купировались после проведения психотерапии. Настроение было изменчивым в зависимости от ситуации, но большую часть времени хорошим. Все время проводил либо в постели, либо в коридоре на диване. Ночью спал без пробуждений, аппетит сохранялся. Прошли болевые ощущения в теле. Радовался приходу своих друзей и знакомых, говорил: «Мне же важно общаться с людьми, которым я нужен».

Катамнез: в течение 6 мес больной продолжал получать поддерживающую терапию дулоксетином (60 мг/сут), кветиапином (125 мг/сут) и габапентином (600 мг/сут). Отмечается положительная динамика в виде уменьшения жалоб, как сомато-неврологического, так и психического характера, выраженности всех симптомов, повышения социальной и бытовой активности.

Диагноз: органическое расстройство личности, психопатоподобный синдром истерического типа с тревожно-депрессивными реакциями дезадаптации (F07.0; F43.22 по МКБ-10).

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении речь идет о развитии психических расстройств у пациента с наследственной дисплазией соединительной ткани (СЭД) проявляющейся выраженными соматическими нарушениями, фибромиалгией, хронической ГБН [1–3, 5–7]. Изначально пациент попадает в поле зрения невролога в связи с перинатальной патологией, связанной с преждевременными родами, гипоксическим поражением центральной нервной системы и гидроцефалией, подтвержденной на МРТ. Однако более значимой патологией с раннего детства являются приступы НЖТ, в связи с которыми пациент с 5 лет наблюдается у кардиологов и является инвалидом детства. В возрасте 12 лет на фоне быстрого роста организма и ухудшения состояния при обследовании была выявлена диспластическая кардиопатия с нарушением ритма сердца и установлен синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что впоследствии подтвердилось при генетическом исследовании. В связи с неблагоприятными жизненными условиями пациент не получал регулярного лечения. Симптоматическая терапия проводилась практически только во время госпитализаций. Воспитывался в условиях гиперопеки, социальных ограничений и изоляции от сверстников. С ранних лет наблюдались трудности адаптации: чувствовал себя изгоем в обществе сверстников, не мог

адаптироваться в детском саду, в школе, обучался в домашних условиях и посещал общественные места в сопровождении матери. Формировалось протестное поведение, добивался желаемого путем «истерик», проявляющихся плачем, криками, катанием по полу, сопровождающихся повышением температуры, приступами пароксизмальной НЖТ. С подросткового возраста наблюдается прогрессирование болезни за счет развития нарушений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой патологии, цефалгического (ГБН) и болевого синдрома (фибромиалгия), что способствует формированию психических нарушений у детей, включая нарушения сна, астенические, тревожно-фобические и личностные расстройства [9, 10, 13]. В нашем наблюдении, как и в других подобных случаях [4–8], отмечается тесное переплетение соматоневрологических, социально-психологических и психиатрических составляющих, влияющих на поведение пациента. Так, обострение болезни, обусловленное воздействием различных факторов, в том числе перегрузками на работе, учебе, сопровождалось жалобами не только на тахикардию, аритмию, головные боли и боли в суставах, затруднения движений, но и на нарушения сна, утомляемость, раздражительность, нарушения внимания, памяти, работоспособности (т.е. астеническое состояние). На этом фоне возникали проблемы в учебе, на работе, в семье, которые вызывали тревогу и снижали настроение [16, 18]. Включение таких психологических защит, как вытеснение в подсознание неприятных событий и перенос вины на окружающих, уменьшает тревогу и постепенно повышает настроение. Свою социальную несостоятельность пациент компенсирует демонстрацией своей болезни, преувеличением отдельных симптомов, направленным на привлечение внимания окружающих и получение выгоды, что указывает на истерическое развитие личности, которое часто является фасадом органического расстройства [20]. Также у пациента сформировались такие истерические особенности личности, как поверхностность и лабильность эмоций, стремление быть в центре внимания и жажда признания, эгоцентризм и потворство по отношению к себе, обидчивость и постоянное стремление манипулировать окружающими для удовлетворения своих потребностей. Однако эти истерические особенности выходят за рамки психопатии [20], так как они развиваются на фоне органических нарушений когнитивных функций и поведения (умеренное снижение уровня обобщения с преобладанием конкретно-ситуацион-

ного мышления, ригидность, застревание на своих идеях и переживаниях, стремление винить во всем окружающих и подчеркивать свое неблагополучие, повышенная возбудимость). Недостаток критического отношения к себе способствует формированию завышенной самооценки, эгоцентризма, ведет к примитивному, льстивому, бесцеремонному поведению с перекладыванием ответственности на окружающих (его «не понимают, не ценят, не помогают») [21, 22]. Поверхностность контактов, отсутствие прочных привязанностей, изменение сексуальной ориентации, сочетание рентных установок и госпитализма, грубого манипулятивного поведения, эгоцентризма, ригидности, примитивности суждений и нарастающей дезадаптации характеризует в конечном итоге личностный статус пациента, соответствующий органическому расстройству личности [21, 22]. Возникающие ситуационно в периоды ухудшения общего состояния и дезадаптации тревожно-депрессивные реакции лишены признаков эндогенной депрессии [12, 17, 19, 22]. Суицидальное поведение и самоповреждения носят демонстративный, шантажирующий характер, направленный на получение внимания и заботы со стороны сексуального партнера и друзей. Личностные декомпенсации и реакции дезадаптации в ряде случаев купируются самостоятельно, а в более тяжелых — требуют помощи психиатра с применением психотропных средств и методов психотерапии. Важно отметить, что применение дулоксетина и габапентина составляет основу лекарственной терапии фибромиалгии и может быть эффективно при хронической ГБН. Купирование психических нарушений по психосоматическому механизму способствует улучшению соматического состояния и, как следствие, уменьшению неврологической симптоматики, что необходимо учитывать в процессе организации помощи пациентам с хроническими, инвалидизирующими с детства соматическими и неврологическими заболеваниями.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует важность междисциплинарного подхода к пациентам с СЭД. Ранняя диагностика, адекватная терапия соматических, неврологических и психических нарушений, социальная реабилитация могут способствовать улучшению здоровья, стабилизации общего состояния, повышению адаптации и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург; 2009. 704 с. ISBN 978-5-93979-215-8. Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. Manual for physicians. St. Petersburg; 2009. 704 p. ISBN 978-5-93979-215-8 (In Russ.).
2. Byers PH, Murray ML. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol*. 2012;132(E1):E6-E11. doi: 10.1038/skinbio.2012.3
3. Трисветова ЕЛ. Клиническая диагностика синдромов Элерса—Данло: новые классификационные критерии 2017 г. *Терапия*. 2018;6(24):121–7. doi: 10.18565/therapy.2018.6.121-127
4. Trisvetova EL. Clinical diagnostics of Ehlers-Danlos syndromes: new classification criteria of 2017. *Therapy*. 2018;6(24):121–7. doi: 10.18565/therapy.2018.6.121-127 (In Russ.).
5. Kim ST, Cloft H, Flemming KD, et al. Increased Prevalence of Cerebrovascular Disease in Hospitalized Patients with Ehlers-Danlos Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1678–82. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2017.03.025
6. Henderson FC Sr, Austin C, Benzel E, et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):195–211. doi: 10.1002/ajmg.c.31549
7. Rock MB, Zhao DY, Felbaum DR, Sandhu FA. Neurosurgical management of patients with Ehlers-Danlos syndrome: A descriptive case series. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2023 Jan-Mar;14(1):24–34. doi: 10.4103/jcvjs.jcvjs_127_22
8. Mathew T, Sinha S, Taly AB, et al. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome. *Neurol India*. 2005 Sep;53(3):339–41. doi: 10.4103/0028-3886.16938

8. Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol*. 2014 Oct 6;13(4):190-208.
9. Hertel AK, Jones JT, Lytch A, et al. Prevalence of psychiatric and sleep disorders and their impact on quality of life in children with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: an observational study. *Rheumatol Int*. 2025 Mar 25;45(4):81. doi: 10.1007/s00296-025-05836-0
10. Hershenfeld SA, Wasim S, McNiven V, et al. Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain. *Rheumatol Int*. 2016 Mar;36(3):341-8. doi: 10.1007/s00296-015-3375-1
11. Аббакумова ЛН. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Санкт-Петербург; 2006. 36 с. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-112-116
12. Буталин ЕГ, Чернышова ТЕ, Иванова ИЛ и др. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани: диагностика, лечение, реабилитация. Ижевск; 2012. 93 с.
13. Ермакова ЕВ. Особенности нервно-психических расстройств у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 225 с. Ermakova EV. Features of neuropsychiatric disorders in children with cardiac connective tissue dysplasia syndrome: Cand. Sci. (Med.) Diss. Moscow; 2004. 225 p. (In Russ.).
14. Pasquini M, Celletti C, Berardelli I, et al. Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatol Int*. 2014 May;34(5):631-6. doi: 10.1007/s00296-013-2901-2
15. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry*. 2016 Jul 4;16:207. doi: 10.1186/s12888-016-0922-6
16. Baeza-Velasco C, Bourdon C, Montalescot L, et al. Low- and high-anxious hypermobile Ehlers-Danlos syndrome patients: comparison of psychosocial and health variables. *Rheumatol Int*. 2018 May;38(5):871-8. doi: 10.1007/s00296-018-4003-7
17. Berglund B, Pettersson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015 Apr 15;16:89. doi: 10.1186/s12891-015-0549-7
18. Fletcher EKS, Fischer AL, Manocha RHK. Depressive symptoms are highly prevalent and associated with fatigue and pain catastrophizing in the Hypermobility Spectrum Disorders and hypermobile Ehlers Danlos syndrome: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2025 Apr 28;45(5):128. doi: 10.1007/s00296-025-05869-5
19. Wilson G, Tonk V. Clinical-DNA Correlates of Anxiety in Patients with Ehlers-Danlos Syndrome. *Open J Psychiatry*. 2024;14:319-33. doi: 10.3390/cimb47020134
20. Каменщиков АЮ, Ковалев ЮВ. Некоторые особенности клиники и динамики органического расстройства личности. В сб.: Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сборник научных статей. Ижевск: Ижевская государственная медицинская академия; 2024. С. 120-2.
21. Камешчи́ков АЮ, Ковалев ЮВ. Some clinical features and dynamics of organic personality disorder. In: Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy: Collection of scientific articles. Izhevsk: Izhevsk State Medical Academy; 2024. P. 120-2 (In Russ.).
22. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общ. ред. Б.А. Казаковцева и В.Б. Голланда. Психиатрический тезаурус, ч. 1. Санкт-Петербург; 2004. 588 с.
23. Mental and behavioral disorders (F00–F99) (Class V of ICD-10, adapted for use in the Russian Federation). Edited by B.A. Kazakovtsev and V.B. Golland. *Psychiatric Thesaurus, Part 1*. St. Petersburg; 2004. 588 p. (In Russ.).
24. Тиганов АС, Снежневский АВ, Орловская ДД и др. Руководство по психиатрии: В 2-х т. Т. 2. Под ред. А.С. Тиганова. Москва: Медицина; 1999. С. 436-7.
25. Tiganov AS, Snezhnevsky AV, Orlovskaya DD, et al. Handbook of Psychiatry: In 2 vols. Vol. 2. Edited by A.S. Tiganov. Moscow: Medicine; 1999. P. 436-7 (In Russ.).

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

14.01.2026 / 08.03.2026 / 09.03.2026

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.

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Головкина Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-9754-8720>

Сегал Т.В. <https://orcid.org/0009-0006-4835-6374>

Литвин Ф.А. <https://orcid.org/0009-0009-3068-6748>

Торакалгия

в неврологической практике:

вопросы оптимизации ведения пациентов

Головачева А.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

Ведение пациентов с болью в грудной клетке (торакалгией) представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины. Представлен клинический случай комплексного ведения пожилой пациентки с торакалгией, которое включало оптимальное сочетание лекарственных и нелекарственных методов лечения с наблюдением в течение 2,5 года. Ранее у пациентки длительно не отмечалось эффекта от терапии, у нее сложились неправильные представления о заболевании, эффективных методах терапии, были нарушены правила эргономики, наблюдалось ограничительное болевое поведение. Комплексный подход включал образовательные беседы о причинах, факторах хронизации боли и прогнозе, индивидуальную кинезиотерапию (лечебную гимнастику), рекомендации по оптимальной физической активности и эргономике, назначение в качестве нестероидного противовоспалительного препарата Нимесила (нимесулида). Достигнуто стойкое снижение боли в течение 2,5 года. Комплексный подход, направленный на коррекцию выявленных нарушений эргономики, формирование правильных представлений о причинах и прогнозе заболевания, в сочетании с индивидуальной кинезиотерапией и оптимальной фармакотерапией препаратом Нимесил (нимесулид) позволил относительно быстро и устойчиво уменьшить боль и улучшить функциональную активность пациентки. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с хронической торакалгией.

Ключевые слова: боль в грудном отделе позвоночника; торакалгия; скелетно-мышечная боль; хроническая боль; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; эргономика; фармакотерапия; Нимесил; нимесулид; нестероидные противовоспалительные препараты.

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

Для цитирования: Головачева А.А., Табеева Г.Р. Торакалгия в неврологической практике: вопросы оптимизации ведения пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):68–73. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-68-73>

Thoracalgia in neurological practice: issues regarding the optimization of patient management

Golovacheva A.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*

The management of patients with chest pain (thoracalgia) is one of the pressing issues in modern medicine. This paper presents a clinical case study of the comprehensive management of an elderly female patient with thoracalgia, which involved an optimal combination of pharmacological and non-pharmacological methods, with follow-up over a period of 2.5 years. Previously, the patient had not experienced any long-term benefit from treatment; she had developed misconceptions about the condition and effective treatment methods, was not adhering to ergonomic guidelines, and exhibited pain-avoidance behaviour. The comprehensive approach included educational discussions on the causes, factors contributing to chronic pain, and prognosis; individual kinesiotherapy (therapeutic exercises); recommendations on optimal physical activity and ergonomics; and the prescription of the non-steroidal anti-inflammatory drug Nimesil (nimesulide). A sustained reduction in pain was achieved over a period of 2.5 years. A comprehensive approach aimed at correcting identified ergonomic issues and fostering a correct understanding of the causes and prognosis of the condition, combined with individual kinesiotherapy and optimal pharmacotherapy with Nimesil (nimesulide), enabled a relatively rapid and sustained reduction in pain and an improvement in the patient's functional activity. Issues regarding the optimization of patient management in cases of chronic thoracalgia are discussed.

Keywords: pain in the thoracic spine; thoracalgia; musculoskeletal pain; chronic pain; treatment; kinesiotherapy; therapeutic exercises; ergonomics; pharmacotherapy; Nimesil; nimesulide; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

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

For citations: Golovacheva AA, Tabeeva GR. Thoracalgia in neurological practice: issues regarding the optimization of patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):68–73. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-68-73>

Ведение пациентов с болью в грудном отделе позвоночника (торакалгией) является серьезной проблемой и встречается у людей разных профессиональных групп. Годовая распространенность торакалгии составляет от 3,0 до 55,0% [1]. Интересен тот факт, что грудной отдел позвоночника эксперты называют «Золушкой» [2, 3]. Обосновывается это тем, что грудной отдел позвоночника испытывает большие нагрузки во время различных видов работы (например, уборка, мытье посуды, стирка, приготовление пищи, работа за компьютером, работа за микроскопом, медицинская деятельность, обрабатывающая и промышленная деятельность, вождение транспорта) и во время занятий спортом (лыжные виды спорта, бейсбол, волейбол и др.) [1, 2]. По данным опубликованных научных статей, болевому синдрому в грудном отделе позвоночника уделяется меньше внимания по сравнению с шейным и поясничным отделами. До сих пор сохраняется ограниченное понимание этиологии и эпидемиологии ряда скелетно-мышечных заболеваний грудного отдела позвоночника [2]. Концепция «регионарной взаимозависимости» была принята для описания того, как симптомы одной локализации могут быть вторичными по отношению к бессимптомному нарушению или «дисфункции» в другой области скелетно-мышечной системы. Данная концепция возникла из наблюдения, что опорно-двигательный аппарат биомеханически и нейрофизиологически неразрывно связан с мышцами, которые работают в синергии, обеспечивая выполнение движения в разных суставах [3]. Таким образом, необходимо выявить истинный источник болевого синдрома и воздействовать на него. Кинезиотерапия, основанная на биомеханике движений, доказала свою эффективность в лечении боли в грудном отделе позвоночника. В лечении пациентов с хронической торакалгией эффективен комплексный подход [3–6].

К сожалению, в реальной практике многие пациенты длительно страдают торакалгией и не получают эффекта от терапии. Представляем собственный опыт ведения пациентки с хронической торакалгией с помощью эффективного комплексного подхода, включающего назначение препарата Нимесил (нимесулид), образовательные беседы о причинах, факторах хронизации боли и прогнозе, индивидуальную кинезиотерапию (лечебную гимнастику), рекомендации по оптимальной физической активности и эргономике.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 60 лет, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета (КНБ) с жалобами на ежедневную ноющую боль в грудном отделе позвоночника интенсивностью 4–6 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), усиливаю-

щуюся в конце рабочего дня и после длительных статических поз, повышенную тревогу к своему состоянию.

Из анамнеза известно, что боль в грудном отделе позвоночника беспокоит в течение 5 лет, а на протяжении последних 6 мес боли стали ежедневными.

Пациентка замужем, есть взрослый сын. Живет в отдельной собственной квартире с мужем и сыном. Работа у пациентки связана с использованием микроскопа, она много времени проводит в статической позе, согнувшись над микроскопом, иногда по 4–5 ч без перерывов, график работы 5 дней в неделю с 9:00 до 18:00. Пациентка сообщила, что после работы каждый вечер отдыхает дома, лежа на диване и просматривая различную информацию в интернете на смартфоне по 1–1,5 ч. Пациентка отмечает, что после такого занятия боль в грудном отделе позвоночника усиливается. Также боль появляется или усиливается, когда пациентка едет в транспорте (по 30 мин) и при этом читает книгу. Пациентка консультировалась у невролога в поликлинике по месту жительства. Болевой синдром ошибочно связывали с «компрессией межреберного нерва». При магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудного отдела позвоночника обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, протрузии дисков T_{VII–VIII}, T_{VIII–IX}, спондилез, спондилоартрит (рис. 1). Общий анализ крови, анализ крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор — без патологических изменений. Врачи назначали пациентке нестероидные проти-

вовоспалительные препараты (НПВП), комплекс витаминов группы В, ноотропные препараты курсом, а также массаж. На фоне данного лечения пациентка отмечала незначительное снижение боли в период приема препаратов, но после прекращения их приема боль возобновилась до прежней интенсивности. Пациентка самостоятельно стала посещать бассейн, но болевой синдром появлялся и усиливался после каждого сеанса, вследствие чего пациентка прекратила посещать бассейн и ограничивала какую-либо физическую активность. У пациентки сформировались негативные представления о прогнозе своего заболевания.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациентки патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены грудной кифоз, болезненность при пальпации фасеточных суставов на уровне T_{VII–VIII}, преимущественно слева, дисфункция фасеточных суставов, мышечно-тонический синдром паравerteбральных мышц спины на грудном уровне. По данным опросников: низкая физическая активность (гиподинамия) по Общему опроснику функциональной активности (ООФА) — 8 баллов; кинезиофобия по шкале кинезиофобии Г. Тампа — 44 балла; выраженная катастрофизация боли шкале катастрофизации боли — 26 баллов; тревога средней сте-



Рис. 1. МРТ пациентки Е., 60 лет: физиологический кифоз грудного отдела позвоночника умеренно усилен, дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, протрузии дисков T_{VII–VIII}, T_{VIII–IX}, спондилез, спондилоартрит

Fig. 1. MRI scan of patient E., aged 60: moderate increase in physiological kyphosis of the thoracic spine; degenerative-dystrophic changes in the thoracic spine; disc protrusions at T_{VII–VIII}, T_{VIII–IX}, spondylosis; spondyloarthritis

пени выраженности по шкале тревоги Бека— 18 баллов; отсутствие депрессии по шкале Бека — 2 балла.

В КНБ пациентке установлен диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) торакалгия».

Пациентке было назначено комплексное лечение, которое учитывало наличие гиподинамии, длительных статических поз, нарушений правил эргономики, кинезиофобии, катастрофизации боли и тревоги. Лечение скелетно-мышечной боли в грудном отделе позвоночника соответствует существующим клиническим рекомендациям лечения хронической боли другой локализации [7].

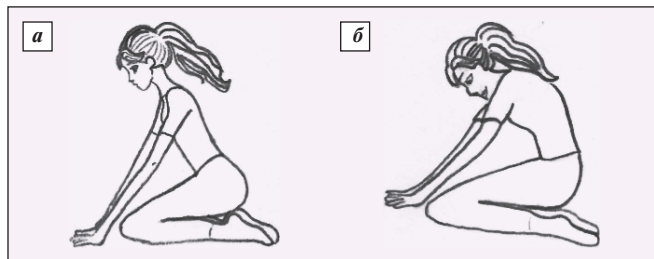


Рис. 2. Упражнение «Сгибание грудного отдела позвоночника в положении на четвереньках».

а — исходное положение: сядьте ягодицами на пятки, выпрямите спину и голову, ладони поставьте на пол перед собой, плечи опущены, лопатки сведены; *б* — сделайте вдох.

На выдохе медленно, позвонок за позвонком, округлите грудной отдел позвоночника, опустите голову. В данном положении задержитесь на 5 с. На вдохе вернитесь в исходное положение. Повторите упражнение 5–10 раз

Fig. 2. Exercise: 'Thoracic Spine Flexion on all fours'.

а — starting position: sit with your buttocks on your heels, keep your back and head straight, place your palms on the floor in front of you, shoulders relaxed, shoulder blades drawn together; *б* — breathe in. As you breathe out, slowly, vertebra by vertebra, round your thoracic spine and lower your head. Hold this position for 5 seconds. As you breathe in, return to the starting position.

Repeat the exercise 5–10 times

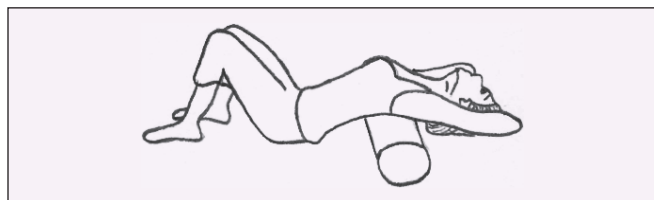


Рис. 3. Упражнение «Разгибание грудного отдела позвоночника на валике».

Возьмите валик. Аккуратно и не спеша лягте областью лопаток на валик и разогнитесь в грудном отделе позвоночника, руки положите под голову и опустите голову на пол. В данном положении задержитесь на 15 с. Ощущайте растяжку в области мышц грудной клетки. Дышите плавно, равномерно, дыхание не задерживайте

Fig. 3. Exercise: 'Thoracic Spine Extension on a Roller'.

Take a roller. Gently and slowly lie down on the roller with your shoulder blades, arch your thoracic spine, place your hands under your head, and lower your head to the floor. Hold this position for 15 seconds. Feel the stretch in your chest muscles. Breathe smoothly and evenly; do not hold your breath

Комплексный подход включал лекарственную и нелекарственную терапию:

- 1) расширенные образовательные беседы о причинах, факторах хронизации боли и прогнозе заболевания;
- 2) Нимесил (нимесулид) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней;
- 3) кинезиотерапия (индивидуальная программа лечебной гимнастики) 1 раз в неделю по 45 мин со специалистом (12 занятий) в сочетании с кинезиотейпированием в конце каждого занятия;
- 4) индивидуальные рекомендации по физической активности, эргономике, соблюдению правильных поз, ограничению длительных статических поз, организации активных перерывов в работе за микроскопом (каждые 30 мин вставать и делать по 1–2 лечебных упражнения), ежедневные самостоятельные занятия лечебной гимнастикой утром и вечером по составленной программе.

Назначение препарата Нимесил позволило в первую неделю лечения снизить интенсивность боли и повысить функциональную активность. Благодаря расширенным образовательным беседам у пациентки сформировались правильные представления о причинах боли, приверженность соблюдению правил эргономики и занятиям по лечебной гимнастике. Индивидуальная программа лечебной гимнастики состояла из упражнений, доказавших свою эффективность при боли в грудном отделе позвоночника [3]. На рис. 2–5 показаны примеры лечебных упражнений, назначенных пациентке Е. Комплекс лечебной гимнастики включал упражнения на стабилизацию грудного отдела позвоночника в сочетании с упражнениями на растяжку.

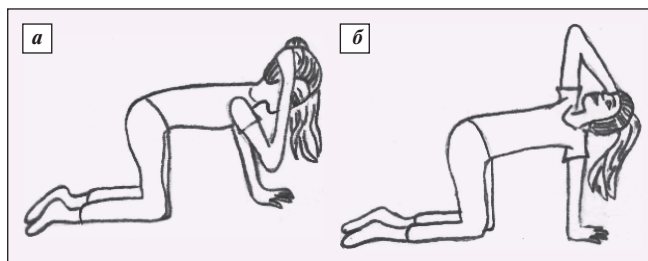


Рис. 4. Упражнение «Вращение грудного отдела позвоночника в положении на четвереньках».

а — исходное положение: встаньте на четыре опоры (колени, ладони), положите руку ладонью на затылок; *б* — на вдохе медленно и аккуратно, держа ладонь на затылке, направьте локоть и взгляд вверх, раскрыв область грудной клетки.

Вращение происходит в грудном отделе позвоночника.

Лопатки сведены. В данном положении задержитесь на 3 с. На выдохе вернитесь в исходное положение. Выполните упражнение по 5–10 раз в каждую сторону

Fig. 4. Exercise: 'Thoracic spine rotation on all fours'.

а — starting position: get down on all fours (knees and palms), place your hand on the back of your head; *б* — as you breathe in, slowly and carefully, keeping your hand on the back of your head, point your elbow and gaze upwards, opening up the chest area. The rotation occurs in the thoracic spine. The shoulder blades are drawn together. Hold this position for 3 seconds. As you breathe out, return to the starting position. Perform the exercise 5–10 times on each side

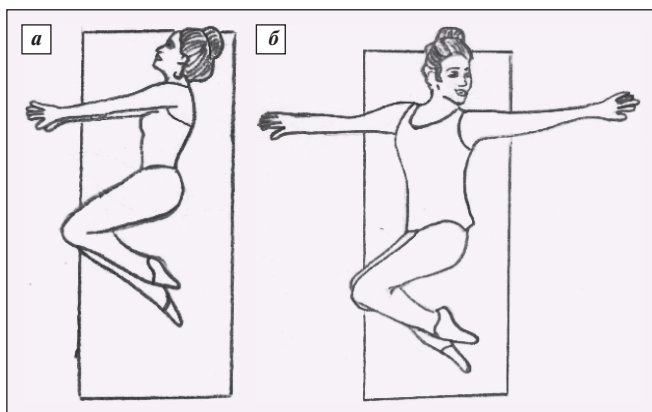


Рис. 5. Упражнение «Вращение грудного отдела позвоночника в положении на боку».

а — исходное положение: лягте на правый бок, согните ноги в коленях, вытяните руки вперед; б — на вдохе медленно и одновременно голову поверните влево, левую руку положите на другую сторону, раскрыв область грудной клетки.

Вращение происходит в области грудного отдела позвоночника. В данном положении задержитесь на 5 с. Дыхание не задерживайте. На выдохе вернитесь в исходное положение. Выполните упражнение по 5–10 раз.

Повторите упражнение в противоположную сторону

Fig. 5. Exercise: 'Thoracic spine rotation in the lateral position'.

a — starting position: lie on your right side, bend your knees, and stretch your arms out in front of you; б — as you breathe in, slowly and simultaneously turn your head to the left and place your left arm across your chest, opening up the chest area.

The rotation takes place in the thoracic spine. Hold this position for 5 seconds. Do not hold your breath. As you breathe out, return to the starting position. Perform the exercise 5–10 times.

Repeat the exercise on the opposite side

На 3-м месяце после проведенного курса лечения у пациентки снизилась интенсивность боли (с 6 до 2 баллов по ЧРШ), катастрофизация боли (с 26 до 6 баллов по шкале катастрофизации боли), кинезиофобия (с 44 до 6 баллов по шкале кинезиофобии Г. Тампа), улучшились функциональная активность (38 баллов по ООФА) и эмоциональное состояние (тревога отсутствовала по данным шкалы тревоги Бека). Пациентке было рекомендовано продолжать соблюдать правила эргономики, поддерживать физическую активность, заниматься лечебной гимнастикой по прежней схеме. К 6-му месяцу боль в грудном отделе позвоночника регрессировала. Пациентка соблюдала данные ей медицинские рекомендации, приверженность терапии была высокая (80% по Опроснику количественной оценки приверженности лечению — КОП-25). Пациентка стала посещать бассейн 2 раза в неделю — боли не отмечалось. При наблюдении за пациенткой в течение 2,5 года достигнутое улучшение сохранилось, боль в грудном отделе не беспокоила, пациентка вела активный образ жизни.

Обсуждение

Представлено эффективное комплексное лечение пожилой пациентки с хронической торакалгией. Комплексный подход заключался в оптимальном сочетании лекарственных и нелекарственных методов: оптимальная фармакотерапия препаратом Нимесил (нимесулид), образователь-

ные беседы о причинах, факторах хронизации боли и прогнозе, индивидуальная кинезиотерапия в сочетании с кинезиотейпированием, индивидуальные рекомендации по физической активности и эргономике. Показано, что формирование правильных представлений о причинах боли и благоприятном прогнозе, выявление нарушений эргономики, длительных статических поз и их коррекция, индивидуальный подбор лечебной гимнастики, оптимальная фармакотерапия препаратом Нимесил (нимесулид) позволили достигнуть стойкого клинического эффекта в отношении боли в грудном отделе позвоночника, повысить функциональную активность, снизить тревогу.

У пожилой пациентки до обращения в КНБ были неправильные представления о своем заболевании, а назначаемое ранее лечение не давало стойкого эффекта, вследствие чего у нее сформировались негативные представления о причинах и прогнозе заболевания, тревога к своему состоянию. Работа пациентки связана с длительными статическими позами. По данным систематического обзора, посвященного распространенности боли в грудном отделе позвоночника, который включал 52 исследования и 65 профессиональных групп, охватывающих рабочих физического труда, офисных работников, медицинских специалистов, работников обрабатывающей и промышленной сферы, водителей, военнослужащих, были выявлены значимые коэффициенты вероятности развития торакалгии [1]. Авторы выявили факторы риска развития торакалгии, связанные с работой: высокая рабочая нагрузка, высокая интенсивность работы, нарушение эргономики рабочего места, выполнение скучных/утомительных рабочих задач, продолжительность работы, управление транспортом, большое количество летных часов, подъем по лестнице, высокий уровень физического и психологического стресса [1]. При ведении пациентки большое внимание уделялось образовательным беседам и эргономике: выявление неправильных представлений о заболевании и их коррекция, формирование правильных представлений о причинах боли и благоприятном прогнозе, организация рабочего места и перерывов в работе в соответствии с правилами эргономики, соблюдение оптимальной физической активности в течение дня. Проведенные ранее исследования и клинические наблюдения показали высокую эффективность применения эргономики в лечении хронической неспецифической боли в спине [8–12].

С пациенткой проводилась индивидуальная кинезиотерапия, которая включала упражнения на стабилизацию и растяжку. Кинезиотерапия показала свою эффективность в лечении хронической скелетно-мышечной боли в спине [3–5, 8, 9, 12]. По данным исследования, проведенного в 2021 г., упражнения, направленные на стабилизацию туловища и сегментарное движение позвоночника, эффективны в отношении уменьшения боли в грудном отделе позвоночника [4]. Систематический обзор, выполненный с участием экспертов и опубликованный в 2020 г., определил наиболее эффективные упражнения для грудного отдела позвоночника, направленные на улучшение подвижности, двигательного контроля, работоспособности и силы [3]. Проведя анализ 2348 источников, авторы определили 38 наиболее эффективных упражнений для реабилитации пациентов. В их число вошли функциональные и нефункциональные упражнения на подвижность, работоспособность, двигатель-

ный контроль и силу. Данный синтез и оценка упражнений охватили весь спектр упражнений для грудного отдела позвоночника, используемых на практике. Оценка на основе классификации результатов, разработанной экспертами, предоставляет практикующим врачам основу для облегчения назначения упражнений.

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что комплексное лечение пациентов с торакалгией в течение 8 нед улучшает осанку, уменьшает боль, постуральную неустойчивость и повышает выносливость. Комплекс лечебных упражнений состоял из упражнений для стабилизации грудного отдела позвоночника (25 мин) в сочетании с упражнениями на растяжку (по 10 мин до и после упражнений на стабилизацию) [5]. Авторы заключили, что данная программа упражнений может быть эффективна в лечении пациентов с торакалгией и направлена на проблемы, связанные со слабостью мышц кора и нарушением равновесия. Данные упражнения улучшают постуральную устойчивость (стабилизацию) и соматосенсорные реакции и могут быть рекомендованы пациентам с заболеваниями позвоночника, пожилым людям и спортсменам. Выносливость мышц туловища достигается за счет его стабилизации, что позволяет оптимально производить, передавать и контролировать силу и движение к конечному сегменту во время интегрированной кинетической цепи. Грудной отдел связан с шеей, лопатками и поясницей и может играть важную роль в кинетическом механизме. Воздействие лечебных упражнений на эту область улучшает осанку, постуральную стабильность и эффективно в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата, позвоночника [5, 13–15].

Препаратом выбора для пациентки стал препарат Нимесил (нимесулид), который является НПВП, эффективным в лечении ряда заболеваний, сопровождающихся болью, в том числе хронической боли [16]. Нимесулид хорошо зарекомендовал себя в неврологической практике для лечения скелетно-мышечной боли [6, 17]. Он существует на рынке уже 40 лет (с 1985 г.). Нимесил выпускается в форме шипучих таблеток и гранул для приготовления суспензии и назначается в терапевтической дозе по 100 мг 2 раза в день на 7–14 дней [17]. Проведено большое количество клинических исследований, доказывающих безопасность

и эффективность нимесулида [16–20]. Нимесулид по степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2 [17]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим риском развития язв и других осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (на 59–61%) по сравнению с другими НПВП [18]. Было проведено популяционное исследование, которое показало, что среди 10 608 случаев нежелательных явлений при приеме НПВП неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме диклофенака, кетопрофена, пироксикама — почти в 2 раза чаще [19]. Российский методический обзор 21 исследования, проведенного в 1995–2009 гг., показывал, что при приеме нимесулида было зафиксировано значительно меньше нежелательных реакций в сравнении с другими НПВП: диспепсия — 9,1 и 10,8%, язвы желудка — 1,6 и 10,6%, артериальная гипертензия — 1,6 и 5,5%, нарушение функции печени — 0,9 и 2,5% соответственно [20]. Продолжительность приема зависит от скорости и устойчивости снижения интенсивности болевого синдрома и повышения функциональной активности пациента на фоне лечения.

Заключение

Таким образом, при лечении пациентов с хронической скелетно-мышечной торакалгией важно провести образовательные беседы о заболевании и его прогнозе, выявить и скорректировать существующие нарушения эргономики и длительные статические позы, объяснить, как оптимальная физическая активность влияет на скелетно-мышечную боль. А применение безопасной фармакотерапии (нимесулид в течение 10 дней) уже в первые дни комплексного лечения позволит относительно быстро справиться с болью и повысить функциональную активность пациента в течение дня. В представленном наблюдении у пожилой пациентки, которая длительно страдала торакалгией и не получила эффекта от терапии, достигнут полный регресс боли благодаря высокой приверженности лечению, а наблюдение в течение 2,5 года показало устойчивость достигнутых клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Briggs AM, Bragge P, Smith AJ, et al. Prevalence and associated factors for thoracic spine pain in the adult working population: a literature review. *J Occup Health*. 2009;51(3):177–92. doi: 10.1539/joh.k8007
- Heneghan NR, Rushton A. Understanding why the thoracic region is the ‘Cinderella’ region of the spine. *Manual Ther*. 2016;21:274–6. doi: 10.1016/j.math.2015.06.010
- Heneghan NR, Lokhaug SM, Tyros I, et al. Clinical reasoning framework for thoracic spine exercise prescription in sport: a systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2020;6(1):e000713. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000713
- Kobesova A, Andel R, Cizkova K, et al. Can Exercise Targeting Mid-Thoracic Spine Segmental Movement Reduce Back Pain and Improve Sensory Perception in Cross-Country Skiers? *Clin J Sport Med*. 2021;31(2):e86–e94. doi: 10.1097/JSM.0000000000000699
- Toprak Celenay S, Özer Kaya D. An 8-week thoracic spine stabilization exercise program improves postural back pain, spine alignment, postural sway, and core endurance in university students: a randomized controlled study. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):504–13. doi: 10.3906/sag-1511-155
- 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
- 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
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
- Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society

for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16

8. 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

9. Головачева АА, Головачева ВА. Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52

Golovacheva AA, Golovacheva VA. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):45-52 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52

10. Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахиалгия и люмбаго: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский совет*. 2024;(12):86-94. doi: 10.21518/ms2024-309 Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumboischialgia: A single effective approach to solving the problem. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2024;(12):86-94 (In Russ.). doi: 10.21518/ms2024-309

11. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, et al. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.09.003

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

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

13. Kaya DO, Ergun N, Hayran M. Effects of different segmental spinal stabilization exercise protocols on postural stability in asymptomatic subjects: randomized controlled trial. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2012;25(2):109-16. doi: 10.3233/BMR-2012-0318

14. Kollmitzer J, Ebenbichler GR, Sabo A, et al. Effects of back extensor strength training versus balance training on postural control. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(10):1770-6. doi: 10.1097/00005768-200010000-00017

15. Ball JM, Cagle P, Johnson BE, et al. Spinal extension exercises prevent natural progression of kyphosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(3):481-9. doi: 10.1007/s00198-008-0690-3

16. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лиля АМ и др. Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):549-57. doi: 10.47360/1995-4484-2024-549-557

Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, et al. Long-term nimesulide use in osteoarthritis: Assessment of requirement, efficacy and safety. Data from the openlabel 3-month observational study NORMA (Nimesulide in Osteoarthritis: Various Medical Aspects).

Nauchno-prakticheskaya revmatologia = *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):549-57. (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-549-557

17. Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):100-3. Доступно по ссылке:

<https://cyberleninka.ru/article/n/nimesulid-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya> Kotova OV, Akarachkova ES. Nimesulide: efficacy and safety. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):100-3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nimesulid-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya> (In Russ.).

18. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47-71. doi: 10.2147/dhps.s4334

19. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006

20. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium Medicum*. 2011;13(9):89-95. Доступно по ссылке: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/525/52567bc18bb43d7a91e313c454cb7f56.pdf> Karateev AE. Russian experience with nimesulide: a review of clinical trials. *Consilium Medicum*. 2011;13(9):89-95. Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/525/52567bc18bb43d7a91e313c454cb7f56.pdf> (In Russ.).

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2026 / 31.03.2026 / 01.04.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Лечение пациента с коморбидными болевыми синдромами: эффективный и безопасный подход



Головачева В.А., Головачева А.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

Пациенты с коморбидными болевыми синдромами часто встречаются в неврологической практике. Ведение пациента с хронической скелетно-мышечной болью в шее и спине, первичной головной болью требует комплексного подхода, который основан на сочетании нелекарственных методов и оптимизации лекарственной терапии. Описан клинический случай эффективного ведения пациентки, страдающей хронической неспецифической цервикобрахиалгией, эпизодической головной болью напряжения (ГБН) с вовлечением перикраниальных мышц, эпизодической мигренью без ауры и повышенной тревогой. При ведении пациентки применялся комплексный подход, который включал оптимальную лекарственную терапию и комбинацию нелекарственных методов. Лекарственная терапия состояла из ступенчатого курса приема препарата Дексалгин (декскетопрофен). Нелекарственная терапия включала расширенные образовательные беседы с пациенткой о заболевании, индивидуальную кинезиотерапию и обучение эргономике. Через 3 мес лечения у пациентки регрессировала боль в шее, не отмечалась ГБН, значительно снизилась частота приступов мигрени. Достигнутые улучшения сохранились в течение года наблюдения. Обсуждается оптимизация ведения пациентов с коморбидными болевыми синдромами.

Ключевые слова: боль шее; цервикобрахиалгия; скелетно-мышечная боль; коморбидные нарушения; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; эргономика; фармакотерапия; декскетопрофен; Дексалгин; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Лечение пациента с коморбидными болевыми синдромами: эффективный и безопасный подход. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):74–78. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-74-78>

Treatment of patient with comorbid pain syndromes: an effective and safe approach

Golovacheva V.A., Golovacheva A.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

Patients with comorbid pain syndromes are frequently encountered in neurological practice. The management of patients with chronic musculoskeletal pain in the neck and back, and primary headaches, requires a comprehensive approach based on a combination of non-pharmacological methods and optimized pharmacotherapy. A clinical case is described of the effective management of a female patient suffering from chronic non-specific cervicobrachialgia, episodic tension-type headache involving the pericranial muscles, episodic migraine without aura, and increased anxiety. A comprehensive approach was used in the patient's management, which included optimal pharmacotherapy and a combination of non-pharmacological methods. Pharmacotherapy consisted of a stepwise course of Dexalgin (dexketoprofen). Non-pharmacological therapy included in-depth educational discussions with the patient about the condition, individual kinesiotherapy, and training in ergonomics. After 3 months of treatment, the patient's neck pain had subsided, tension-type headaches were no longer present, and the frequency of migraine attacks had significantly decreased. The improvements achieved were maintained throughout the one-year follow-up period. The optimization of the management of patients with comorbid pain syndromes is discussed.

Keywords: neck pain; cervicobrachialgia; musculoskeletal pain; comorbid conditions; treatment; kinesiotherapy; therapeutic exercise; ergonomics; pharmacotherapy; dexketoprofen; Dexalgin; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Veronika Alexandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For citations: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of patient with comorbid pain syndromes: an effective and safe approach. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2026;18(2):74–78. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-74-78>

В России распространенность боли в шее (БШ) составляет 29,1% [1]. БШ является четвертой по значимости причиной инвалидизации [2]. Пик заболеваемости БШ прихо-

дится на трудоспособный возраст [3, 4]. Отмечается тенденция к росту заболеваемости БШ среди молодого населения. Авторы систематического обзора и метаанализа связывают

это с высокой распространенностью психологических и биологических факторов риска возникновения и хронизации БШ, таких как длительный стресс, недостаток социальной поддержки, тревога и депрессия, а также наличие других болевых синдромов у пациентов [4]. БШ часто встречается у пациентов с головной болью напряжения (ГБН) и у пациентов с мигренью. Так, БШ диагностируется у 88,4% пациентов с ГБН и у 76,2% пациентов с мигренью; при этом БШ наблюдается у 89,3% пациентов, имеющих одновременно мигрень и ГБН [5]. Выявлена взаимосвязь между появлением и учащением эпизодов БШ и учащением приступов мигрени; так, при мигрени БШ может быть триггерным фактором приступа мигрени [5–7]. В основе патофизиологии БШ при мигрени лежит активизация тригеминоцервикального комплекса, включающего ядра спинномозгового пути тройничного нерва, задние рога верхних шейных сегментов спинного мозга, перикраниальные мышцы [7–10]. В начале фазы головной боли (ГБ) при мигрени импульсы от болевых рецепторов менингеальных оболочек и церебральных сосудов идут по афферентным волокнам тройничного нерва в составе первой ветви тройничного нерва [8]. Импульсы от болевых рецепторов структур шеи идут по афферентным волокнам верхних шейных спинномозговых корешков к задним рогам спинного мозга и каудальной части ядра тройничного нерва. Вследствие конвергенции афферентных импульсов от структур шеи в каудальной части ядра тройничного нерва пациент чувствует боль в области затылка и в шее [11, 12]. Соответственно, для лечения пациентов с коморбидными болевыми синдромами: БШ, ГБН, мигренью — необходим системный, комплексный подход [10, 13, 14].

Представляем клинический случай с описанием комплексного лечения пациентки с хронической неспецифической цервикобрахиалгией, эпизодической ГБН с вовлечением перикраниальных мышц, эпизодической мигренью без ауры и повышенной тревогой. Комплексный подход включал назначение препарата Дексалгин (декскетопрофен), расширенные образовательные беседы о заболевании, эргономику, индивидуальную кинезиотерапию (лечебную гимнастику).

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 21 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Козжевникова Сеченовского Университета (КНБ) с жалобами на БШ, боль в области лопатки и плеча слева интенсивностью до 6 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), эпизодическую ГБ пульсирующего характера в височной области преимущественно слева с тошнотой, фото- и фонофобией, высокой интенсивности (приступы мигрени без ауры), и на ГБ давящего характера в затылочной области умеренной интенсивности без тошноты, рвоты, фото- и фонофобии (ГБН), тревогу в отношении своего состояния, снижение работоспособности и ограничение активности в повседневной жизни из-за боли.

Пациентка замужем, детей нет, не работает, учится в институте. Из анамнеза известно, что боль в области лопатки и плече беспокоит с подросткового возраста, когда пациентка обучалась в музыкальной школе по специальности фортепиано. После длительного пребывания за пианино у пациентки возникала боль в лопатке интенсивностью до 5 баллов по ЧРШ, которая уменьшалась самостоятельно в покое

через некоторое время. Также с подросткового возраста пациентку беспокоят ГБ по типу мигрени без ауры (1–3 приступа ГБ в месяц); у матери пациентки также есть мигрень без ауры. Пациентка купирует ГБ однократным приемом ибупрофена. С момента начала обучения в институте пациентку стали беспокоить приступы ГБН (до трех приступов в месяц), возникающие после стресса и длительной статической позы, купирующиеся однократным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациентка обучается на дизайнера одежды. БШ стала беспокоить в течение 1,5 года, она появляется и усиливается после длительной статической позы за шитьем одежды. В течение 6 мес БШ, боли в области левой лопатки и левого плеча стали ежедневными, ограничивают профессиональную деятельность и повседневную активность, участились ГБ по типу ГБН (до 10 приступов ГБ в месяц) и ГБ по типу мигрени без ауры (до 10 приступов ГБ в месяц). Самостоятельно принимала НПВП — интенсивность боли снижалась, но регресса не наблюдалось. При обращении в поликлинику по месту жительства болевой синдром связывали с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Проведен курс массажа без эффекта. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологии не обнаружено. МРТ шейного отдела позвоночника — неспецифические изменения. Общий анализ крови, анализ крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор — без патологических изменений.

В соматическом и неврологическом статусе пациентки не обнаружено изменений. Нейроортопедический осмотр: нормальный физиологический шейный лордоз, напряжение и болезненность при пальпации верхней, средней и нижней порции трапецевидной мышцы с двух сторон, преимущественно слева; мышцы, поднимающей лопатку, слева; грудиноключично-сосцевидной мышцы слева, болезненность перикраниальных мышц с двух сторон, преимущественно слева. Общая оценка болезненности перикраниальных мышц составила 28 баллов. Инвалидизация из-за БШ по Индексу ограничения жизнедеятельности по боли в шее (ИОЖБШ) — 56%. Инвалидизация из-за ГБ по Индексу влияния головной боли (ИВГБ) — 63 балла. Катастрофизация боли по шкале катастрофизации боли — 20 баллов. Кинезиофобия по шкале кинезиофобии Тампа — 40 баллов. Выраженная тревога по шкале тревоги Бека — 22 балла. Отсутствие депрессии по шкале депрессии Бека — 2 балла.

В КНБ на основании жалоб, клинической картины, осмотра, исключения специфических причин ГБ, БШ, в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли (3-е издание; МКГБ-3) [15] и клиническими рекомендациями по БШ [16] пациентке С. выставлен диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) цервикобрахиалгия. Эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Эпизодическая мигрень без ауры».

В КНБ пациентке С. было назначено комплексное лечение:

1. Расширенные образовательные беседы о причинах БШ, ГБ, факторах хронизации боли, взаимосвязи скелетно-мышечных болевых синдромов, методах лечения и благоприятном прогнозе.
2. Дексалгин (декскетопрофен) ступенчатым курсом: 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, далее — таблетированная форма препарата Дексалгин 25 по 25 мг 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения.

3. Индивидуальная кинезиотерапия (лечебная гимнастика): 10 занятий 1 раз в неделю по 45 мин. Программа включала упражнения на растяжку мышц шеи и верхнего плечевого пояса, постизометрическую релаксацию, миофасциальный релиз, упражнения для улучшения осанки. В конце каждого занятия проводилось кинезиотейпирование. Пациентке были даны рекомендации заниматься дома самостоятельно по 30 мин 2 раза в день между занятиями со специалистом.
4. Эргономика, тренинг правильных поз, индивидуальные рекомендации по оптимальной физической активности: обсуждена эргономика работы с гаджетами, при чтении книг, работы за компьютером, во время шитья; даны рекомендации ограничивать длительные статические позы; обсуждена организация рабочего места за компьютером, за столом при шитье и чтении книг; обсуждена организация перерывов в работе за компьютером, при шитье и чтении книг каждые 30 мин на 2–5 мин, в перерывах вставать, ходить, делать 1–2 лечебных упражнения.
5. Для купирования мигрени во время приступа: ибупрофен 400 мг.

Лекарственная терапия препаратом Дексалгин (декскетопрофен) проводилась с первого дня лечения. Благодаря значению препарата Дексалгин уже в первые дни лечения у пациентки уменьшилась интенсивность БШ, ей стало легче заниматься лечебной гимнастикой, повысилась приверженность терапии, уменьшилась кинезиофобия. У пациентки сформировались правильные представления о своем заболевании и благоприятном прогнозе, повысилась мотивация к соблюдению рекомендаций и выполнению упражнений.

К 3-му месяцу наблюдения у пациентки С. регрессировала БШ, ГБ по типу ГБН не отмечалось за последний месяц, ГБ по типу мигрени значимо уменьшились (до 1–2 эпизодов в месяц). Значимо снизилась тревога — с 22 до 4 баллов по шкале тревоги Бека, катастрофизация боли — с 20 до 3 баллов по шкале катастрофизации боли. Улучшилось состояние мышц по общей оценке болезненности перикраниальных мышц — снижение с 28 до 3 баллов. Пациентке были даны рекомендации соблюдать правила эргономики, ограничивать длительные статические позы, продолжать заниматься лечебной гимнастикой по подобранной программе дома самостоятельно.

В течение года наблюдения достигнутые улучшения у пациентки С. сохранились, пациентка следовала рекомендациям по эргономике, регулярно выполняла утром лечебные упражнения.

Обсуждение

Представленный клинический случай показывает эффективность сочетания методов лекарственной и нелекарственной терапии для лечения заболеваний, патофизиологически связанных и отягощающих друг друга. У молодой пациентки наблюдались коморбидные нарушения: хроническая неспецифическая БШ, эпизодическая ГБН с вовлечением перикраниальных мышц, эпизодическая мигрень без ауры. Основой в лечении пациентки было воздействие на причины развития и факторы хронизации боли. Так, длительные статические позы, малоактивный образ жизни, повышенная тревога, стресс привели к хронизации БШ. Возникновение и учащение БШ привело к учащению приступов ГБ из-за активизации тригеминоцервикального

комплекса. В КНБ для пациентки был составлен план лечения, включающий расширенные образовательные беседы, оптимальную фармакотерапию препаратом Дексалгин (декскетопрофен), индивидуальную кинезиотерапию, эргономику.

Образовательные беседы, проводимые с пациенткой, были направлены на разъяснение причин боли, факторов хронизации боли, взаимосвязи болевых синдромов и влияния лечебных упражнений на болевой синдром. В результате образовательных бесед у пациентки сформировались правильные представления о заболевании, снизились катастрофизация боли, кинезиофобия и тревога, появилась мотивация к выполнению лечебных упражнений.

У пациентки при нейроортопедическом осмотре были выявлены мышечно-тонический синдром и болезненность при пальпации мышц. Для оценки болезненности перикраниальных мышц использовалась шкала общей оценки болезненности перикраниальных мышц. Данная шкала рекомендована МКГБ-3 [15]. В систематическом обзоре 15 исследований, которые включали 1200 пациентов с ГБН или мигренью, было показано, что общий балл болезненности выше у людей с эпизодической ГБН, хронической ГБН и мигренью по сравнению со здоровыми людьми. При хронической ГБН и мигрени отмечался более высокий показатель болезненности, чем при эпизодической ГБН [17]. По данным исследования, в котором приняли участие 384 пациента, авторы показали, что образовательные беседы и упражнения на расслабление мышц значительно снижают болезненность мышц по общему баллу болезненности, частоту и интенсивность боли у пациентов с БШ и ГБ [18]. Исследование, проведенное в 2016 г., показывает эффективность сочетания миофасциального релиза мышц шеи и лечебной гимнастики у пациентов с ГБН в отношении снижения интенсивности ГБ и повышения функциональной активности [19]. Таким образом, в структуру нашей программы по кинезиотерапии для пациентки включались упражнения на расслабление мышц и миофасциальный релиз. Расслабление перикраниальных мышц снизило болезненность перикраниальных мышц у пациентки, что вносит вклад в снижение интенсивности БШ и уменьшение частоты ГБ, так как БШ может быть триггерным фактором приступа ГБ.

Также важным в программе лечения пациентки было применение эргономики. Показана высокая эффективность применения эргономики в комплексном лечении пациентов с БШ. Так, в исследовании, в котором приняли участие 740 пациентов с БШ, снижение боли было значительно больше в группе, получавшей образовательные беседы, эргономику и лечебные упражнения для шеи, чем в группе, которая получала только правила по эргономике и образовательные беседы без упражнений для шеи [20]. Комплекс упражнений включал упражнения для улучшения осанки, на сгибание верхней части шеи (разминка) и упражнения с отягощением [20]. В другом исследовании с участием 142 пациентов с цервикобрахиалгий была показана эффективность сочетания упражнений на растяжение и эргономики; авторы отметили, что высокую эффективность показывает комплексное лечение, включающее правила по эргономике и упражнения на растяжение, а не использование этих методик по отдельности или их отсутствие [21].

Препаратом выбора для пациентки стал Дексалгин (декскетопрофен). НПВП применяются в лечении скелетно-мышечной БШ. Декскетопрофен является неселективным ингибитором циклооксигеназы, правовращающим (S(+)) изомером кетопрофена [22]. Кетопрофен имеет два стереоизомера — правовращающий и левовращающий. У правовращающего стереоизомера сильно выражен антиноцицептивный эффект, в то время как у левовращающего стереоизомера антиноцицептивный эффект выражен слабее, но при этом у него значительно выше частота развития побочных эффектов. Из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25. Таким образом, Дексалгин и Дексалгин 25 обладают высокой терапевтической эффективностью и характеризуются повышенной безопасностью [22, 23]. Проведенные исследования показали, что, в отличие от кетопрофена, декскетопрофен достигает максимальной концентрации в плазме крови быстрее (за 15–45 мин) [23]. Суточная доза Дексалгина 75 мг обладает высоким анальгезирующим эффектом [24]. Клинические исследования показывают высокую эффективность при острой и хронической боли. Систематический обзор 35 исследований показал, что декскетопрофен является безопасным препаратом, при приеме которого не

наблюдается серьезных нежелательных явлений, а по своей эффективности декскетопрофен не уступает другим НПВП, комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам [25]. В сравнительном исследовании с участием 185 пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в спине декскетопрофен показывает превосходство над диклофенаком по обезболивающему эффекту в первую неделю терапии и на протяжении всего периода наблюдения: у пациентов значительно снизилась не только интенсивность боли, но и инвалидизация из-за боли в спине [26].

Заключение

Таким образом, пациентам с коморбидными болевыми синдромами нужно проводить комплексное лечение, включающее расширенные образовательные беседы, индивидуальную кинезиотерапию, эргономику, оптимальную и безопасную фармакотерапию. Клинический случай демонстрирует важность диагностики всех имеющихся сочетанных болевых синдромов и индивидуального подхода к лечению. Соблюдение рекомендаций пациентом и грамотно составленный врачом план лечения демонстрируют высокую клиническую эффективность в краткосрочном периоде (3 мес) и сохранение достигнутых результатов в долгосрочном периоде (12 мес).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, et al. Prevalence of and factors associated with low Back pain, thoracic spine pain and neck pain in Bashkortostan, Russia: the Ural Eye and Medical Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):64. doi: 10.1186/s12891-020-3080-4
2. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):279-92. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.003
3. Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783-92. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019
4. Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):26. doi: 10.1186/s12891-021-04957-4
5. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia.* 2015;35(3):211-9. doi: 10.1177/0333102414535110
6. Yu Z, Wang R, Ao R, Yu S. Neck pain in episodic migraine: a cross-sectional study. *J Pain Res.* 2019;12:1605-13. doi: 10.2147/JPR.S200606
7. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain.* 2015;16:566. doi: 10.1186/s10194-015-0566-9
8. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):455-64. doi: 10.1038/nrneurol.2016.93
9. Pradhan S, Choudhury SS. Clinical characterization of neck pain in migraine. *Neurol India.* 2018;66(2):377-84. doi: 10.4103/0028-3886.227302
10. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137
11. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):852-7 (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137
12. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):371-6. doi: 10.1007/s11916-003-0036-y
13. Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia.* 2006;26(1):50-5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00992.x
14. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической цервикобрахиалгии с использованием кинезиотерапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(4):76-84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84
15. Головачева ВА, Головачева АА. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):76-84 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84
16. Строчкин 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
17. 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
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
19. 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
17. Castien R, Duineveld M, Maaskant J, et al. Pericranial Total Tenderness Score in Patients with Tension-type Headache and Migraine. A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Phys*. 2021;24(8):E1177-E1189. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/link-out?issn=&page=E1177&vol=24>
18. Rota E, Evangelista A, Ceccarelli M, et al. Efficacy of a workplace relaxation exercise program on muscle tenderness in a working community with headache and neck pain: a longitudinal, controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(4):457-65. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europamedicophysica/article.php?cod=R33Y2016N04A0457>
19. Hosseini M, Bazghandi R, Azimi Z, Bohloul BK. Glob Effectiveness of Neck Myofascial Release Techniques and Exercise Therapy on Pain Intensity and Disability in Patients with Chronic Tension-Type Headache. *J Health Sci*. 2016; 9(6):47. doi: 10.5539/gjhs.v9n6p47
20. Johnston V, Chen X, Welch A, et al. A cluster-randomized trial of workplace ergonomics and neck-specific exercise versus ergonomics and health promotion for office workers to manage neck pain – a secondary outcome analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):68. doi: 10.1186/s12891-021-03945-y
21. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, et al. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.09.003
22. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Иванок AN, Джутова ЭД. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(5):36-40. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/deksketopropfen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html Solovieva EYu, Karneev AN, Ivanokov AN, Dzhutova ED. Dexketoprofen in the treatment of acute back pain. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. Available at: https://umedp.ru/articles/deksketopropfen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html (In Russ.).
23. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
24. Шавловская ОА. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2012;(2):66-9. Доступно по ссылке: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketopropena-trometamol-v-l/ Shavlovskaya OA. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexalgin (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(2):66-9. Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketopropena-trometamol-v-l/ (In Russ.).
25. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11
26. Rainsford KD. Current Status of the Therapeutic Uses and Actions of the Preferential Cyclo-Oxygenase-2 NSAID, Nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-37. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
18.01.2026 / 26.03.2026 / 27.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Невидимый масштаб: реальный вклад первично-прогрессирующего рассеянного склероза в общую статистику инвалидности



Бойко А.Н.^{1,2}, Кукушкина А.Д.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²отдел нейрориммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) представляет собой наиболее тяжелый фенотип заболевания, характеризующийся неуклонным прогрессированием неврологического дефицита с момента манифестации. В обзоре представлен комплексный анализ эпидемиологических, клинических, нейровизуализационных и социально-экономических аспектов ППРС. Показано, что ППРС ассоциирован с ускоренным достижением порогов инвалидизации ($\geq 6,0$ балла по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации — Expanded Disability Status Scale, EDSS, в среднем за 5–9 лет), ранней утратой трудоспособности и формированием значительного бремени для пациентов и их семей, которое усугубляется необходимостью длительного ухода. Рассмотрены ключевые патогенетические отличия ППРС от ремиттирующего РС и современные терапевтические стратегии. Подчеркивается необходимость ранней диагностики, своевременного начала патогенетической терапии и развития мультидисциплинарной системы помощи для улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; анти-B-клеточная терапия; окрелизумаб; инвалидизация.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Бойко А.Н., Кукушкина А.Д. Невидимый масштаб: реальный вклад первично-прогрессирующего рассеянного склероза в общую статистику инвалидности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):79–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-79-84>

The hidden scale: the true contribution of primary progressive multiple sclerosis to overall disability statistics

Boyko A.N.^{1,2}, Kukushkina A.D.^{2,3}

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

²Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³14, Mozhaikoe Shosse, Moscow 121374, Russia

Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is the most severe phenotype of the disease, characterised by a steady progression of neurological deficit from the time of onset. This review presents a comprehensive analysis of the epidemiological, clinical, neuroimaging and socio-economic aspects of PPMS. It is shown that PPMS is associated with accelerated progression to disability thresholds (≥ 6.0 points on the Expanded Disability Status Scale — EDSS, on average within 5–9 years), early loss of working capacity and the creation of a significant burden for patients and their families, which is exacerbated by the need for long-term care. Key pathogenetic differences between PPMS and relapsing-remitting MS (RRMS), as well as current therapeutic strategies, are discussed. The need for early diagnosis, timely initiation of pathogenetic therapy and the development of a multidisciplinary care system to improve patient prognosis and quality of life is emphasised.

Keywords: multiple sclerosis; primary progressive multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; ocrelizumab; disability.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citations: Boyko AN, Kukushkina AD. The hidden scale: the true contribution of primary progressive multiple sclerosis to overall disability statistics. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2026;18(2):79–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-79-84>

Рассеянный склероз (РС) представляет собой гетерогенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), что находит отражение в значительном полиморфизме не только его клинических прояв-

лений, но и вариантов долгосрочного течения. В фокусе настоящей работы — первично-прогрессирующий РС (ППРС), который в рамках современной классификации рассматривается как самостоятельный фенотип заболева-

ния. Его ключевое отличие от более распространенного ремиттирующего РС (РРС) заключается в характере накопления неврологического дефицита. В то время как для РРС характерны эпизоды неврологической дисфункции (обострения) с последующим полным или частичным восстановлением (ремиссии), ППРС с момента манифестации проявляется непрерывным прогрессированием симптоматики без отчетливых периодов клинической ремиссии, что может сопровождаться фазами обострений и временной стабилизации [1].

Такая разница в динамике заболевания указывает на вероятные патогенетические различия между фенотипами, в частности на преобладание нейродегенеративных процессов над активным воспалением при ППРС [2]. Это в свою очередь формирует принципиально иные подходы к оценке прогноза, выбору терапевтических мишеней и разработке стратегий лечения. Таким образом, углубленное изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе неуклонного прогрессирования при ППРС, представляется критически важным для преодоления существующих ограничений в терапии и улучшения долгосрочных исходов у данной когорты пациентов.

Клинико-эпидемиологические особенности ППРС

Согласно данным глобальной статистики, на долю ППРС приходится от 10 до 15% всех диагностированных случаев заболевания (рис. 1), что находит отражение в многочисленных зарубежных эпидемиологических исследованиях [3–6]. В 2020 г. на основании данных, опубликованных MS Atlas, распространенность РС в России в целом составила 55 на 100 тыс. населения [7]. При этом данный показатель неоднороден в зависимости от региона проживания. Так, например, в европейской части России распространенность РС в 2018 г. варьировала от 30 до 80 случаев, в Сибири — от 20 до 70 случаев на 100 тыс. населения [8].

Доля пациентов с ППРС в России на 2020 г. составила около 8% всех случаев заболевания [7], однако в подавляющем большинстве работ не проводится сравнительный анализ между различными фенотипами РС.

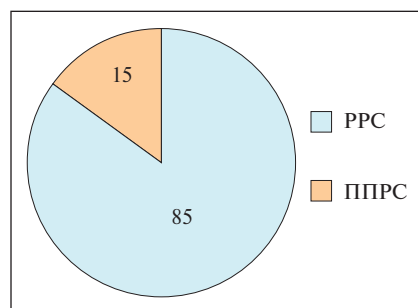


Рис. 1. Типы течения РС, %
Fig. 1. Types of multiple sclerosis disease courses, %

Существующий массив эпидемиологических данных о РС в России в значительной степени сформирован исследованиями, в которых заболевание рассматривается как единая нозология без детализации по вариантам течения. Лишь в ограниченном числе российских публикаций предпринимались целенаправленные попытки сопоставить клинико-эпидемиологические профили пациентов с ППРС и РРС, а также с вторично-прогрессирующим РС.

По результатам анализа опубликованных данных (см. таблицу), доля пациентов с ППРС в различных регионах Российской Федерации демонстрирует значительную вариабельность — от 1 до 10% [9–24], причина которой кроется, вероятно, в методологическом характере и обусловлена гетерогенностью временных периодов и диагностических критериев исследований, вариабельностью доступности нейровизуализации, а также диагностической миграцией в сторону РРС, стимулированной ограниченными показателями для терапии ППРС в исследуемую эпоху.

ППРС обладает рядом клинико-демографических особенностей, отличающих его от ремиттирующего течения заболевания. В отличие от РРС, дебютирующего в среднем в 32 года с ретробульбарного неврита или чувствительных расстройств [7, 26], ППРС манифестирует позднее — около 40 лет — с прогрессирующего спастического парапареза, мозжечковой или тазовой дисфункции [4, 26]. Важной демографической чертой ППРС является выравнивание гендерного распределения (~1:1), в то время как при РРС доминируют женщины (соотношение ~2:1) [4, 11, 21, 27]. Фенотипически ППРС определяется непрерыв-

Распространенность ППРС в регионах России Prevalence of PPMS depending on the region of Russia

Регион	Год сбора информации	Доля пациентов с ППРС, %	Публикация
Москва (на примере Северо-Западного административного округа)	2012	2	[9]
Московская область	2006	7,6	[10]
Нижний Новгород	2006	10	[17]
Смоленская область	2008	5,6	[13]
Ростов-на-Дону и Ростовская область	2009	8,2	[23]
Кабардино-Балкарская Республика	2010	3	[16]
Приморский край, Владивосток и территории Дальнего Востока (Сахалинская, Магаданская области, Камчатский край)	2010	4,3	[24]
Калужская область	2012	1	[12]
Республика Хакасия	2014	3,3	[21]
Брянская область	2016	2	[18]
Уфа	2017	1,7	[15]
Алтайский край	2018	3,1	[14]
Ярославль	2019	3,7	[11]
Республика Татарстан	2019	6,9	[25]

ным нарастанием неврологического дефицита с момента начала заболевания, что затрудняет оценку активности болезни в отсутствие явных обострений [26]. Кроме того, данные свидетельствуют о большей частоте и выраженности когнитивных нарушений при прогрессирующих формах по сравнению с РРС [28, 29]. МРТ-картина при ППРС также имеет характерные отличия от таковой при ремиттирующей форме — преобладающее вовлечение спинного мозга, более низкая частота выявления активных (Gd+) очагов и выраженная диффузная атрофия ЦНС в сравнении с РРС [30].

Инвалидизация и социальное бремя

РС вносит весомый вклад в структуру неврологической инвалидности [31], устойчиво занимая ведущие позиции среди неинфекционных причин стойкой утраты трудоспособности у лиц молодого и среднего возраста. Дебют заболевания, приходящийся на период активного профессионального становления, создания семьи и социальной интеграции, определяет его особую медико-социальную значимость. Нарушения когнитивных функций, которые могут встречаться при РС, негативно влияют на финансовое положение людей независимо от степени физической инвалидности [32]. Особое внимание в контексте бремени болезни заслуживает РРС, который со значительной частотой диагностируется у женщин репродуктивного возраста, создавая дополнительные сложности, связанные с планированием беременности, ведением родов и послеродового периода, что требует мультидисциплинарного подхода и специальных протоколов наблюдения.

Среди всех фенотипов ППРС характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом в отношении скорости накопления необратимого неврологического дефицита. Сравнительные исследования убедительно демонстрируют, что пациенты с ППРС достигают ключевых порогов инвалидизации по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) значительно быстрее, чем пациенты с РРС. Так, при РРС среднее время от начала симптомов до достижения EDSS 3,0 балла (умеренная инвалидизация с сохраненной способностью к ходьбе) составляет 12–16 лет [33, 34], а до EDSS 6,0 баллов (потребность в трости для прохождения

100 м) — от 13,4 до 21 года, в зависимости от факта приема препаратов, изменяющих течение РС [35].

При ППРС картина принципиально иная. На момент постановки диагноза у пациентов, как правило, уже присутствует неврологический дефицит, соответствующий более чем 3 баллам по шкале EDSS. При этом время от дебюта до достижения порога EDSS 6 баллов составляет в среднем 5–9 лет (рис. 2), что отражает исключительно высокий темп прогрессирования [36, 37]. Эта ускоренная динамика напрямую коррелирует с резким сокращением периода сохранения трудоспособности — более половины пациентов с ППРС утрачивают способность к профессиональной деятельности в течение первых 5–10 лет от дебюта, что существенно превышает аналогичные показатели при РРС [38]. Однако важно отметить, что после перехода РРС во вторично-прогрессирующую фазу скорость прогрессирования становится сопоставимой с таковой при ППРС, что указывает на общность патофизиологических механизмов.

Высокий уровень инвалидизации пациентов с РС приводит к значительным прямым экономическим потерям из-за прекращения трудовой деятельности, а также к тяжелым психологическим и социальным последствиям для самих пациентов и их семей [38]. Показатель потерянных лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Years, DALY), для РС имел тенденцию к росту к 2019 г. и достигает максимума для возрастной группы пациентов 60 лет [39]. Многочисленные исследования социального бремени РС подтверждают повышенный риск безработицы в этой группе, где в качестве основных причин, приводящих к снижению производительности труда, выступают выраженная степень инвалидности, когнитивный дефицит [40] и утомляемость [38, 40]. Эти симптомы, негативно влияющие на трудоспособность, присутствуют уже на ранних стадиях заболевания, а их тяжесть прогрессивно нарастает по мере увеличения балла EDSS [38]. Так, при сравнении с популяцией отмечено неуклонное снижение полезности пациентов с РС на ранних стадиях заболевания до значений, соответствующих EDSS 6,5 балла, что отражается в катастрофическом падении уровня занятости — с 81,9% при EDSS 0 баллов до 8,2% при EDSS 9 баллов [38, 41]. Это демонстрирует сильную обратную корреляцию между степенью инвалидизации и возможностью профессиональной реализации. Данная закономерность подтверждена и на российской выборке пациентов с ППРС (n=1954), где 78,7% респондентов не работали, а 76,7% из них в качестве основной причины указали состояние здоровья [42].

Снижение полезности и трудоспособности естественным образом ведет к росту затрат государства на ведение пациента с РС [40, 43, 44]. Анализ доходов в зависимости от степени нетрудоспособности также выявляет значимую корреляцию: более высокий балл EDSS ассоциирован с более низким заработком и большей зависимостью от социальных пособий [40].

Прогрессирующий характер ППРС формирует комплексное социально-экономическое бремя. Одним из ключевых его компонентов является возрастающая зависимость пациентов от посторонней помощи: постоянный уход требуется почти половине из них (42–44%). Наибольшая потребность в уходе, требующая более 8 ч в сутки, отмечается

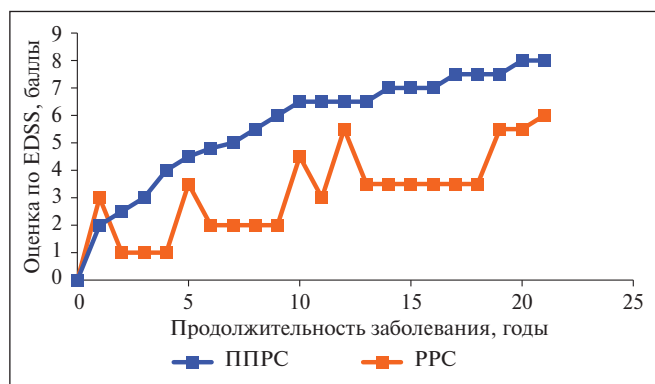


Рис. 2. Сравнение нарастания балла по EDSS во времени при ППРС и РРС

Fig. 2. Comparison of EDSS score progression over time in PPMS and RRMS

при тяжелых формах РС. Это вынуждает родственников ограничивать трудовую деятельность, что приводит к прямым финансовым потерям для семьи и формирует устойчивую медико-социально-экономическую проблему [38, 41, 42, 45]. Структура затрат, связанных с РС, также напрямую зависит от тяжести заболевания. На ранних стадиях преобладают расходы на лекарственную терапию, в то время как на поздних значительную долю расходов составляют услуги по месту жительства и неформальный уход. Производственные потери становятся значимым компонентом экономического бремени при умеренных и тяжелых формах заболевания [38, 41, 43, 44].

Смертность и прогноз при РС

РС редко выступает непосредственной (прямой) причиной летального исхода. Стандартизованный коэффициент смертности (Standardized Mortality Ratio, SMR) среди пациентов с РС составляет 2,6–2,8, что почти в три раза выше, чем у населения в целом, при этом данный показатель почти в 2 раза выше при ППРС (3,9 против 2,4) [46]. Что касается данных о причинах смерти, то наибольший риск смертности связан с респираторными заболеваниями и инфекциями (SMR 4,7), а также с несчастными случаями и самоубийствами по сравнению с их сверстниками того же пола и возраста (SMR 1,81). Такой высокий относительный риск смерти от респираторных заболеваний связан с неврологическими последствиями РС для дыхательной функции и снижением подвижности, что повышает восприимчивость к тяжелым респираторным заболеваниям и связанную с ними смертность.

Хронический прогрессирующий характер патологии, ведущий к тяжелой неврологической инвалидизации, обуславливает стойкое снижение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) пациентов по сравнению с общей популяцией. Так, согласно данным крупного метаанализа, средняя ОПЖ при РС сокращается на 7–10 лет, причем данный показатель для ППРС ниже, чем при РС [47]. При ППРС наиболее неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости ассоциирован с более быстрым развитием глубокой и необратимой инвалидизации, ведущей к иммобилизации и связанным с ней жизнеугрожающим осложнениям. К числу последних относятся вторичные инфекции (например, застойные пневмонии, уросепсис на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря), тромбоэмболические события и сепсис от пролежней. Именно эти осложнения, ассоциированные с кахексией и вегетативной дисфункцией на поздних стадиях (EDSS $\geq 8,0$), являются ведущими непосредственными причинами смерти у пациентов с прогрессирующими формами РС [48].

Таким образом, повышенная смертность при ППРС является опосредованной, выступая следствием ускоренного накопления неврологического дефицита и раннего наступления фазы полной зависимости от постороннего ухода, что подтверждает необходимость мультидисциплинарного паллиативного подхода на продвинутых стадиях заболевания.

Современные подходы к терапии

Установление диагноза ППРС зачастую сопряжено с существенной временной задержкой. Это связано с тем, что пациенты длительное время могут наблюдаться у врачей общей практики с диагнозами полиневропатии, остеохондроза или дисциркуляторной энцефалопатии и нередко впервые обращаются в специализированные центры уже на стадии умеренной или выраженной необратимой инвалидизации. В то же время, согласно диагностическим критериям, установление диагноза ППРС возможно только после 12 мес непрерывного прогрессирования заболевания.

Долгое время отсутствие терапии с доказанной эффективностью против прогрессирования инвалидизации при ППРС являлось ключевой нерешенной проблемой. На текущий момент окрелизумаб (анти-CD20 моноклональное антитело) остается единственным препаратом, одобренным для лечения ППРС, который в ходе рандомизированных клинических исследований продемонстрировал статистически значимое замедление накопления неврологического дефицита [49]. Это достижение обозначило принципиально новый этап в ведении данной категории пациентов, хотя поиск новых мишеней для терапии продолжается.

Заключение

ППРС представляет собой наиболее тяжелый фенотип заболевания, характеризующийся быстрым накоплением необратимой инвалидизации и формированием комплексного социально-экономического бремени. Несмотря на появление ограниченного арсенала терапевтических средств, сохраняются значительные неудовлетворенные медицинские потребности, обусловленные высокой скоростью прогрессирования и поздней диагностикой [50]. Раннее направление к специалисту и своевременное начало патогенетической терапии являются критически важными для замедления накопления неврологического дефицита и сохранения функциональной независимости пациентов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск новых мишеней для лечения и оптимизацию мультидисциплинарной помощи, включая паллиативную поддержку, для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ППРС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183–93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X
- Salter A, Thomas NP, Tyry T, et al. A contemporary profile of primary progressive multiple sclerosis participants from the NARCOMS Registry. *Mult Scler*. 2018 Jun;24(7):951–62. doi: 10.1177/1352458517711274
- Brola W, Sobolewski P, Zak M, et al. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:33–8. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.009
- Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S, et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103326. doi: 10.1016/j.msard.2021.103326
- Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10):903–12. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0

7. Clinical management of multiple sclerosis around the world Key findings about the diagnosis and clinical management of MS Atlas of MS 3rd edition. 2021.
8. Boyko AN, Melnikov MV. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brainsci10050305
9. Бойко АН, Кукель ТМ, Лысенко МА и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клинико-демографические особенности на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014;114(2-2):10-5. Boyko AN, Kukel TM, Lysenko MA, et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Clinical demographic characteristics in population of one region of Moscow. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(2-2):10-5 (In Russ.).
10. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Московской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):60-2. Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvov VYu. Clinical and epidemiological aspects of multiple sclerosis in the Moscow region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(3):60-2 (In Russ.).
11. Спирин НН, Касаткин ДС, Степанов ИО и др. Динамика основных эпидемиологических показателей рассеянного склероза по результатам сравнения регистров пациентов 1999 и 2019 гг. в Ярославле. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(7-2):48-53. doi: 10.17116/jnevro202012007248 Spirin NN, Kasatkin DS, Stepanov IO, et al. Registry-based comparison of multiple sclerosis epidemiology trend data in 1999 and 2019: the case of Yaroslavl. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(7-2):48-53 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012007248
12. Маслова НН, Андреева ЕА, Белый ЮА и др. Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические особенности больных рассеянным склерозом на примере Калужской области. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(3):30-7. Maslova NN, Andreeva EA, Belyu YuA, et al. Clinical, epidemiological and neuro-ophthalmological features of patients with multiple sclerosis: study of Kaluga region. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014;8(3):30-7 (In Russ.).
13. Маслова НН, Пысина АМ. Эпидемиология рассеянного склероза в Смоленской области. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008;7(5-1):236-41. Maslova NN, Pysina AM. Epidemiology of disseminated sclerosis in Smolensk Region. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;7(5-1):236-41 (In Russ.).
14. Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Ельчанинова СА. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2):7-11. doi: 10.17116/jnevro2019119227 Smagina IV, Elchaninova EYu, Elchaninova SA. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):7-11 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2019119227
15. Иванова ЕБ, Бахтиярова КЗ, Заплахова ОВ и др. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфе. *Практическая медицина.* 2017;1(1-102):88-91. Ivanova EV, Bakhtiyarova KZ, Zaplakhova OV, et al. Clinical and epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Ufa. *Practical Medicine.* 2017;1(1-102):88-91 (In Russ.).
16. Зихова АР, Березгова ЛМ, Тлапшокова ЛБ и др. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013;113(10-2):5-7. Zikhova AR, Berezhova LM, Tlapshokova LB, et al. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in the Kabardino-Balkaria Republic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(10-2):5-7 (In Russ.).
17. Желнин АВ, Трушников ТН. Сравнительная характеристика и анализ распространенности рассеянного склероза в Пермском крае, Свердловской, Тюменской, Нижегородской областях, Чувашской Республике и Республике Башкортостан. *Пермский медицинский журнал.* 2008;15(5):103-7. Zhelnin AV, Trushnikova TN. Comparative characteristics and analysis of the prevalence of multiple sclerosis in Perm Krai, Sverdlovsk, Tyumen, Nizhny Novgorod regions, the Chuvash Republic and the Republic of Bashkortostan. *Perm Medical Journal.* 2008;15(5):103-7 (In Russ.).
18. Юрченко АН, Юрченко ЮН, Смагина ИВ. Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015;115(8-2):91-2. Yurchenko AN, Yurchenko YuN, Smagina IV. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(8-2):91-2 (In Russ.).
19. Хабиров ФА, Бабишева НН, Есин РГ и др. Клинические и социально-демографические характеристики рассеянного склероза в Республике Татарстан. *Практическая медицина.* 2013;1(68):15-8. Khabirov FA, Babicheva NN, Esin RG, et al. Clinical and sociodemographic characteristics of multiple sclerosis in the republic of Tatarstan. *Practical Medicine.* 2013;1(68):15-8 (In Russ.).
20. Смагина ИВ, Игнатова ЮН, Ельчанинова СА и др. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. *Бюллетень сибирской медицины.* 2011;10(2):39-43. Smagina IV, Ignatova YuN, Elchaninova SA, et al. Multiple sclerosis prevalence and risk factors among the Altai region population. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2011;10(2):39-43 (In Russ.).
21. Кашлаев ЕЮ, Зайцева ОИ, Косова ЕВ и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных рассеянным склерозом в Республике Хакасия. *Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова.* 2014;(8):47-8. Kashlaev EYu, Zaitseva OI, Kosova EV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with multiple sclerosis in the Republic of Khakassia. *Bulletin of the Khakass State University named after N.F. Katanov.* 2014;(8):47-8 (In Russ.).
22. Бойнова ИВ, Самарина ДВ, Каторова АВ и др. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;(5):139. Boynova IV, Samarina DV, Katorova AV, et al. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in the Russian Federation. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;(5):139 (In Russ.).
23. Гончарова ЗА. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России.* 2010;(1):62-6. Goncharova ZA. Clinical and epidemiological peculiarities of multiple sclerosis in Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia.* 2010;(1):62-6 (In Russ.).
24. Гавриленко АА, Евдокимова ЗС, Васиковская ГА и др. Эпидемиология рассеянного склероза в Приморском крае и районах Дальнего Востока. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2012;112(2-2):5-8. Gavrilenko AA, Evdokimova ZS, Vasikovskaia GA, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in the Primosky Krai and Far East regions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(2-2):5-8 (In Russ.).
25. Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Гранатов ЕВ и др. Рассеянный склероз в Республике Татарстан: клинико-эпидемиологическая характеристика. *Практическая медицина.* 2020;18(5):50-7. doi: 10.32000/2072-1757-2020-5-50-57 Khabirov FA, Khaybullin TI, Granatov EV, et al. Multiple sclerosis in the Republic of Tatarstan: epidemiological and clinical characteristics. *Practical Medicine.* 2020;18(5):50-7 (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2020-5-50-57
26. Rajabi M, Shafaeibajestan S, Asadpour S, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis: New Therapeutic Approaches. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025 Sep;45(3):e70039. doi: 10.1002/npr2.70039
27. Желнин АВ. Эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в Пермском крае. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013;9(1):69-71. Zhelnin AV. Epidemiological and clinical features of multiple sclerosis in the Perm region. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2013;9(1):69-71 (In Russ.).

28. Taranu D, Balz LT, Holbrook J, et al. Cognitive impairment, mood, and fatigue in various multiple sclerosis subtypes: a one-year follow-up study. *J Neurol*. 2025 May 14;272(6):398. doi: 10.1007/s00415-025-13115-y
29. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2019 Mar 20;10:261. doi: 10.3389/fneur.2019.00261
30. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, et al. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1100-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304140
31. World Health Organization. Global status report on neurology. World Health Organization; 2025. P. 1-285.
32. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Gyllenstein H, et al. Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. *Mult Scler*. 2019 Jan;25(1):104-12. doi: 10.1177/1352458517740212
33. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10. doi: 10.1212/wnl.59.7.1006
34. Signori A, Gallo F, Bovis F, et al. Long-term impact of Interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:57-63.
35. Coret F, Perez-Miralles FC, Gascon F, et al. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Jun 26;4(2):2055217318783347. doi: 10.1177/2055217318783347
36. Попова ЕВ, Бойко АН, Барабанова МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(10-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro201711710235-40
37. Popova EV, Boyko AN, Barabanova MA, et al. Primary progressive multiple sclerosis: current issues of timely diagnosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10-2):35-40 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201711710235-40
38. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol*. 2009 Mar;256(3):374-81. doi: 10.1007/s00415-009-0039-7
39. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1123-36. doi: 10.1177/1352458517694432
40. Qian Z, Li Y, Guan Z, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2023 Feb 17;11:1073278. doi: 10.3389/fpubh.2023.1073278
41. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Binzer S, et al. Systematic Review of the Socioeconomic Consequences in Patients With Multiple Sclerosis With Different Levels of Disability and Cognitive Function. *Front Neurol*. 2022 Jan 6;12:737211. doi: 10.3389/fneur.2021.737211
42. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):918-26. doi: 10.1136/jnnp.2006.090365
43. Dubois B, Kobelt G, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2 Suppl):29-40. doi: 10.1177/1352458517708100
44. Berger T, Kobelt G, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2 Suppl):17-28. doi: 10.1177/1352458517708099
45. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(8-2):40-6. doi: 10.17116/jnevro201811808240
46. Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, et al. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):40-6 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811808240
47. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Spain. *Mult Scler*. 2012 Jun;18(2 Suppl):35-9. doi: 10.1177/1352458512441566d
48. Smyrke N, Dunn N, Murley C, et al. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022 Mar;145(3):360-70. doi: 10.1111/ane.13559
49. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):621-5. doi: 10.1136/jnnp-2016-315238
50. Campbell CW, Jones EJ, Merrills J. Palliative and end-of-life care in advanced Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2010 Jun;10(3):290-2. doi: 10.7861/clinmedicine.10-3-290
51. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998-1009. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30437-3
52. Watson C, Thirumalai D, Barlev A, et al. Treatment Patterns and Unmet Need for Patients with Progressive Multiple Sclerosis in the United States: Survey Results from 2016 to 2021. *Neurol Ther*. 2023 Dec;12(6):1961-79. doi: 10.1007/s40120-023-00532-2

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

04.12.2025 / 17.02.2026 / 18.02.2026

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.

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

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Сульпирид (Эглонил) в терапии соматоформных и тревожных расстройств.

Обзор литературы



Дороженок И.Ю., Йович С., Корякин Д.А.

Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сульпирид (Эглонил), родоначальник группы замещенных бензамидов, сохраняет клиническую релевантность более полувека благодаря уникальному сочетанию дозозависимого спектра действия и высокого профиля безопасности. В малых и средних дозах (100–400 мг/сут) препарат, наряду с мягким нейролептическим, проявляет тройственный анксиолитический, активирующий и соматотропный эффекты за счет селективной блокады пресинаптических дофаминовых D_2/D_3 -рецепторов с последующим увеличением дофаминергической передачи в мезолимбических путях. Данный фармакологический профиль определяет ведущее место сульпирида в лечении соматоформных расстройств и генерализованного тревожного расстройства с доминированием соматовегетативной симптоматики, когда ведущими жалобами выступают кардиалгии, диспепсия, тахикардия, гипергидроз и полиморфные телесные сенсации без органической основы. Сульпирид (Эглонил) является препаратом выбора при соматизированных формах тревоги, коморбидности с соматическими заболеваниями, функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта и соматоформных расстройствах.

Ключевые слова: сульпирид; Эглонил; соматоформные расстройства; тревожные расстройства; генерализованное тревожное расстройство; соматоформное болевое расстройство; синдром раздраженного кишечника; психосоматика.

Контакты: Игорь Юрьевич Дороженок; dorozhenok_i_yu@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Дороженок И.Ю., Йович С., Корякин Д.А. Сульпирид (Эглонил) в терапии соматоформных и тревожных расстройств. Обзор литературы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):85–92. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-85-92>

Sulpiride (Eglonil) in the treatment of somatoform and anxiety disorders. A review of the literature

I.Yu. Dorozhenok, S. Jovic, D.A. Koriakin

N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia

Sulpiride (Eglonil), the progenitor of the substituted benzamide class, has retained its clinical relevance for over half a century thanks to its unique combination of a dose-dependent spectrum of action and a high safety profile. At low and medium doses (100–400 mg/day), the drug, alongside mild neuroleptic effects, exhibits a triple anxiolytic, stimulant and somatotropic effects due to selective blockade of presynaptic dopamine D_2/D_3 receptors, followed by an increase in dopaminergic transmission in the mesolimbic pathways. This pharmacological profile determines sulpiride's leading role in the treatment of somatoform disorders and generalised anxiety disorder with predominant somato-vegetative symptoms, where the primary complaints are cardialgia, dyspepsia, tachycardia, hyperhidrosis and polymorphic bodily sensations without an organic basis. Sulpiride (Eglonil) is the drug of choice for somatised forms of anxiety, comorbidity with somatic diseases, functional disorders of the gastrointestinal tract and somatoform disorders.

Keywords: sulpiride; Eglonil; somatoform disorders; anxiety disorders; generalized anxiety disorder; somatoform pain disorder; irritable bowel syndrome; psychosomatics.

Contact: Igor Yuryevich Dorozhenok; dorozhenok_i_yu@staff.sechenov.ru

For citations: Dorozhenok IYu, Jovic S, Koriakin DA. Sulpiride (Eglonil) in the treatment of somatoform and anxiety disorders. A review of the literature. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2026;18(2):85–92. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-85-92>

Сульпирид (Эглонил) представляет собой производное замещенных бензамидов, занимая особое место в психотерапии благодаря уникальному сочетанию клинической эффективности и безопасности [1]. Синтезированный в 1960-х годах как антипсихотик, препарат впоследствии показал значительно более широкий спектр те-

рапевтической активности [2]. Наряду с «мягким» антипсихотическим действием сульпирид обладает анксиолитическим, активирующим (антиастеническим) и соматотропными эффектами [3]. Широкий спектр фармакологической активности эглонила обуславливает его востребованность не только в психиатрической, но и в общеме-

цинской сети при лечении функциональных расстройств, сопровождающихся вегетативной дисрегуляцией [4]. В условиях развития концепции биопсихосоциального подхода в лечении психосоматических и соматических заболеваний [5, 6] актуализируется задача систематизации клинических данных, касающихся применения сульпирида при соматоформных и тревожных (с преобладанием соматовегетативной симптоматики) расстройствах, которые традиционно относятся к числу наиболее проблемных для диагностики и лечения в пограничной психиатрии и психосоматике.

Фармакологические основы действия сульпирида

Механизм психотропной активности сульпирида базируется на его высокой селективности в отношении дофаминовых рецепторов подтипов D_2 , D_3 и D_4 при минимальном сродстве к другим рецепторным системам [7]. Сульпирид, синтезированный в 1966 г., является родоначальником группы сульфонилзамещенных бензамидов и сохраняет клиническую релевантность на протяжении более полувека. Такая рецепторная специфичность определяет благоприятный профиль переносимости препарата и отсутствие типичных для многих психотропных средств побочных эффектов, таких как седация, антихолинергический синдром, ортостатическая гипотензия [8]. Принципиальной особенностью фармакодинамики сульпирида является дозозависимый характер его влияния на дофаминергическую передачу. При применении в низких и средних дозах (50–400 мг/сут) препарат преимущественно блокирует пресинаптические дофаминовые ауторецепторы в мезолимбических и мезокортикальных путях, что приводит к снятию тонического торможения дофаминергических нейронов и последующему увеличению высвобождения дофамина в синаптическую щель [9]. Именно данный механизм лежит в основе значимого в психосоматике тройственного терапевтического эффекта малых доз: анксиолитического действия за счет нормализации функционирования миндалевидного комплекса и префронтальной коры, соматотропного – через модуляцию интероцептивных структур, а также активирующего влияния на мезокортикальные дофаминергические пути [10, 11]. Выраженный антипсихотический эффект развивается при высоких суточных дозах вследствие выраженной блокады постсинаптических D_2 -рецепторов в мезолимбической системе, сопровождаясь, однако, повышенным риском возникновения экстрапирамидных расстройств [12, 13].

Современные исследования выявили важную роль нейровоспалительных механизмов в патогенезе тревожных и соматоформных расстройств [14]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ17, обнаруживаются у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), паническим расстройством и соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы по сравнению с контрольными группами [15–17]. Данные нейровизуализационных исследований демонстрируют корреляцию между концентрацией ИЛ6 в сыворотке крови и гиперактивностью миндалевидного комплекса при предъявлении угрожающих стимулов, что указывает на участие воспалительных медиаторов в модуляции эмоциональной обработки [18]. Интерес представ-

ляет тот факт, что дофаминергическая система оказывает регуляторное влияние на микроглию и продукцию цитокинов в центральной нервной системе: стимуляция дофаминовых D_2 -рецепторов на микроглиальных клетках подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, в то время как их блокада может усиливать нейровоспалительный ответ [19]. В данном контексте дозозависимый характер действия сульпирида приобретает дополнительное патофизиологическое обоснование. В малых дозах, когда препарат преимущественно блокирует пресинаптические дофаминовые ауторецепторы с последующим увеличением дофаминергической передачи в мезолимбических путях, теоретически возможна опосредованная нормализация нейроиммунного гомеостаза через дофамин-зависимую регуляцию микроглиальной активности [9]. Эта гипотеза требует верификации, но открывает перспективы для понимания соматотропного эффекта сульпирида через призму нейровоспаления [20].

Фармакокинетические характеристики сульпирида обладают рядом принципиальных отличий от большинства других психотропных препаратов. Биодоступность при пероральном приеме составляет приблизительно 30% вследствие ограниченной абсорбции в желудочно-кишечном тракте [21]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–6 ч после приема. Объем распределения варьирует в пределах 0,6–1,7 л/кг. Критически важной особенностью является то, что сульпирид не подвергается метаболизму в печени и выводится преимущественно в неизменном виде почками (около 90%) и частично с желчью [22, 23]. Данное обстоятельство исключает гепатотоксическое действие препарата и полностью устраняет риск лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома P450, что делает сульпирид предпочтительным выбором для комбинированной терапии с другими психотропными и соматотропными средствами. Период полувыведения составляет в среднем 7–9 ч, что позволяет применять препарат один или два раза в сутки в зависимости от клинической ситуации.

Сульпирид при тревожных расстройствах

Несмотря на ведущую роль серотонинергической дисрегуляции в патогенезе тревожных расстройств, механизмы анксиолитического действия различных психотропных классов не ограничиваются исключительно модуляцией серотонина. В частности, дофаминергическая система, особенно мезолимбические пути, играет значимую роль в регуляции эмоционального ответа и формировании тревожной реакции [24]. Экспериментальные данные показывают, что дофамин участвует в модуляции защитных реакций: блокада D_2 -рецепторов усиливает страх у грызунов, что указывает на ингибирующее влияние дофамина на защитное поведение [25]. Данный факт обуславливает терапевтическую эффективность препаратов с преимущественным дофаминергическим действием, таких как сульпирид, при тревожных расстройствах, особенно с картиной соматизации и анергии. При применении в малых и средних суточных дозах препарат демонстрирует выраженный анксиолитический эффект, охватывающий как психическую, так и соматовегетативную составляющие тревоги. Анксиолитическое действие развивается в течение первой-второй недели терапии, что сопоставимо с темпами действия селективных ингиби-

торов обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако без характерной для последних начальной фазы усиления тревоги [26]. В отличие от бензодиазепинов, сульпирид не вызывает зависимости.

Следует особо выделить группу пациентов с ГТР, в клинической картине у которых доминируют вегетативные проявления: учащенное сердцебиение, тремор конечностей, гипергидроз, ощущение комка в горле, диффузные боли в области сердца и живота при отсутствии органической патологии. Именно в этой группе сульпирид демонстрирует наибольшую терапевтическую эффективность благодаря сочетанию анксиолитического и соматотропного действия [27].

Соматоформные расстройства: клиническая характеристика и место сульпирида в терапии

Соматоформные расстройства представляют собой обширную группу, объединенную доминированием в клинической картине патологических телесных ощущений в отсутствие соматической патологии, способной объяснить характер и интенсивность жалоб [28]. Современные представления о соматоформных расстройствах претерпели существенную эволюцию с переходом от концепции «симптомов без объяснения» к модели диспропорциональной когнитивно-эмоциональной и поведенческой реакции на соматические ощущения [29]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), вступившей в силу с 2022 г., термин «соматоформные расстройства» заменен на «расстройства телесного дистресса или телесного восприятия» (6C20–6C2Z), где ключевым диагностическим критерием является чрезмерная дисфункциональная реакция на соматические симптомы, а не их необъяснимость [30]. Тем не менее в законодательно регламентируемой клинической практике многих стран, включая Российскую Федерацию, по-прежнему применяется МКБ-10, где выделяются соматизированное расстройство (F45.0), ипохондрическое расстройство (F45.2), соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3) и устойчивое соматоформное болевое расстройство (F45.4) [31]. Критически важным аспектом современной оценки данных состояний является объективизация вегетативной дисрегуляции. Метаанализ С. Ying-Chih и соавт. [32] продемонстрировал, что пациенты с расстройствами с соматическими симптомами характеризуются снижением variability сердечного ритма (BCP) — маркером преобладания симпатического тонуса. Низкие показатели BCP (в частности, снижение параметров RMSSD и HF-мощности в спектральном анализе) коррелируют с интенсивностью соматических жалоб, степенью тревожной соматизации и прогнозом терапевтического ответа [33]. Лечение соматоформных расстройств традиционно представляет значительные трудности вследствие неэффективности конвенциональной соматотропной терапии и низкой обращаемости к психиатрам и психотерапевтам [34]. В связи с этим особое значение приобретает поиск психофармакологических средств, способных непосредственно воздействовать на патологические телесные сенсации. Именно таким препаратом является сульпирид, обладающий способностью купировать разнообразные телесные сенсации независимо от их локализации и интенсивности.

Профиль пациентов, отвечающих на сульпирид, был описан в европейском исследовании Soma-D с участием 1356 пациентов из пяти стран [35]. Клинический портрет изученной когорты отражал типичный для соматоформных расстройств полиморфизм симптоматики: у 81,1% пациентов регистрировалось не менее трех ведущих соматических жалоб, наиболее частыми из которых были астения, головокружение и головная боль различной интенсивности. При этом состояние 76% пациентов на момент включения оценивалось как умеренно или крайне тяжелое по Шкале общего клинического впечатления о тяжести состояния (Clinical Global Impression Scale — Severity of Illness, CGI-S), что подчеркивает выраженную функциональную дезадаптацию данной категории больных. Все участники исследования получали сульпирид перорально в средней суточной дозе 175 мг в течение 3–6 нед. После терапии отмечалось снижение частоты и интенсивности соматических жалоб с улучшением показателей CGI и опросника симптомов Хопкинса. Терапевтический ответ («очень значительное» или «значительное» улучшение по шкале CGI) достигнут у 58,2% пациентов. Препарат хорошо переносился: серьезные побочные эффекты отсутствовали, отмена терапии потребовалась лишь у 1,2% пациентов. Межстрановых различий в клиническом профиле или частоте ответа выявлено не было, что подтверждает универсальность эффективности сульпирида. Таким образом, сульпирид в дозе около 200 мг/сут обеспечивает клинически значимую редукцию симптоматики более чем у половины пациентов в течение первого месяца терапии при высокой переносимости.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3) клинически проявляется двумя взаимосвязанными компонентами: симптомами вегетативного возбуждения (сердцебиение, тремор, гипергидроз, ощущение нехватки воздуха) и патологическими телесными сенсациями с функциональными нарушениями, относящимися к определенным органам или системам [36]. Сульпирид эффективен при терапии соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы благодаря сочетанию анксиолитического и соматотропного действия при отсутствии негативного влияния на функцию вовлеченных органов. В отличие от трициклических антидепрессантов, которые могут усугублять запоры при синдроме раздраженного кишечника или задержку мочеиспускания при уrogenитальной дисфункции, и от СИОЗС, способных провоцировать диарею, сульпирид не обладает выраженными антихолинергическими или серотонинергическими побочными эффектами.

Терапия соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы сульпиридом начинается с дозы 100–200 мг/сут с последующей титрацией в зависимости от динамики симптоматики [37]. При доминировании вегетативной лабильности и мигрирующей соматизированной тревоги ответ обычно наступает в течение первых 2 нед. Для редукции стойких патологических телесных сенсаций может потребоваться повышение дозы до 300–400 мг/сут и продолжение терапии в течение 8–12 нед. При недостаточной эффективности монотерапии возможно присоединение СИОЗС [37].

Подтверждение клинической эффективности сульпирида при функциональных болевых расстройствах желудочно-кишечного тракта было получено в масштабном

французском многоцентровом исследовании М. Ferreri и соавт. [38] с участием 669 пациентов, соответствовавших критериям болевого расстройства Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (4-е издание; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) с преимущественно абдоминальной локализацией. Клинический портрет когорты отражал типичную для психосоматической практики картину: в 93% случаев боль расценивалась как имеющая психогенное происхождение, а у 78% пациентов она сопровождалась выраженной социальной или трудовой дезадаптацией. На момент включения средний балл по шкале тревоги Гамильтона составлял 18 ± 8 , что указывало на умеренно выраженную сопутствующую тревожную симптоматику как важный компонент патогенеза болевого синдрома. Все пациенты получали сульпирид в фиксированной дозе 150 мг/сут в течение 6 нед под наблюдением 321 врача общей практики. По завершении курса терапии отмечалось значимое снижение как интенсивности, так и частоты абдоминальных болей у 91 и 89% пациентов соответственно. Параллельно регистрировалась редукция сопутствующих гастроэнтерологических симптомов: нарушений моторики кишечника — у 79 и 78% пациентов по частоте и интенсивности соответственно, метеоризма — у 88 и 83%, тошноты и рвоты — у 90% по обоим параметрам. Самооценка пациентов по визуальным аналоговым шкалам подтвердила статистически значимое улучшение не только болевого синдрома (среднее снижение балла — $17,1 \pm 15,9$), но и качества сна ($27,1 \pm 17,8$), повседневной активности ($24,4 \pm 18,8$) и аппетита ($22,6 \pm 16,6$). Профиль безопасности оказался благоприятным: нежелательные явления зарегистрированы лишь у 7,9% пациентов, а общая оценка безопасности как «хорошей» или «очень хорошей» была дана в 88% наблюдений.

Соматизированное расстройство (F45.0) характеризуется хроническим течением (длительностью не менее двух лет) и полиморфной клинической картиной, включающей множественные и постоянно изменяющиеся локализации патологические телесные сенсации, охватывающие одновременно несколько органов и систем [39]. В отличие от соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, где симптоматика привязана к определенной органной системе, жалобы носят диффузный характер: пациенты последовательно или одновременно отмечают боли в области сердца, живота, суставов, головные боли, диспепсические явления, парестезии и другие сенсорные нарушения без выявления органической основы [40]. Диагностические трудности обусловлены необходимостью исключения как соматической патологии, так и аффективных расстройств, поскольку соматизированные проявления нередко являются симптомом хронических депрессий легкой и средней степени тяжести за счет явлений катестетической гиперестезии в сомато-психической сфере. Терапевтическая тактика при подтвержденном соматизированном расстройстве (как и при ГТР с преобладанием сомато-вегетативной симптоматики) строится на длительном применении сульпирида в дозе 200–400 мг/сут с целью не только купирования текущей симптоматики, но и предотвращения рецидивов. Высокий профиль безопасности препарата и отсутствие поведенческой токсичности делают возможным его применение в рамках поддерживающей терапии в течение месяцев

и даже лет [41]. Важным аспектом лечения является то, что для пациентов с соматизированным расстройством характерна повышенная чувствительность к побочным эффектам психотропных препаратов с последующей фиксацией неприятных ощущений в качестве новых соматических жалоб. В связи с этим благоприятный профиль переносимости сульпирида (с учетом клинической эффективности) приобретает приоритетное значение.

Ипохондрическое расстройство (F45.2) отличается от соматоформных расстройств доминированием в клинической картине стойких опасений или идей о наличии тяжелого соматического заболевания, при этом наблюдаемые функциональные нарушения и телесные сенсации интерпретируются пациентом через призму разработанной им концепции мнимой болезни [42]. Определяющими диагностическими признаками являются не столько характер и интенсивность соматических ощущений, сколько многочисленные обращения к врачам разных специальностей, самостоятельный поиск диагностических процедур, разработка собственных методов лечения, вплоть до аутодеструктивных действий [43]. При выборе тактики фармакотерапии необходимо учитывать степень систематизированности ипохондрических идей. В случаях, когда ипохондрические переживания не выходят за рамки тревожных опасений и не приобретают сверхценного характера, обосновано применение сульпирида в дозе 100–600 мг/сут с целью купирования тревоги и соматовегетативной симптоматики [37]. При формировании сверхценных либо бредовых ипохондрических идей, существенно нарушающих социальное функционирование и сопровождающихся аутодеструктивным поведением, требуется более интенсивная антипсихотическая терапия. В таких ситуациях показано повышение дозы сульпирида либо замена на антипсихотик второго поколения (амисульприд, рисперидон, оланзапин).

Устойчивое соматоформное болевое расстройство (F45.4) проявляется хроническими мучительными болевыми ощущениями постоянной локализации без выявления соматической причины, способной объяснить характер и интенсивность боли [44]. Наиболее частыми локализациями являются головная боль напряжения, боли в спине, области таза, живота и суставов. Болевой синдром носит постоянный характер с возможными кратковременными периодами облегчения, существенно нарушает качество жизни и социальное функционирование пациентов [45]. В отдельных случаях расстройство принимает форму «ограниченной ипохондрии», когда у пациентов развивается сверхценная одержимость болью в определенном участке тела с настойчивыми требованиями оперативного вмешательства для удаления «больного органа» [37]. В отличие от ипохондрического расстройства, здесь отсутствует систематизированная концепция заболевания; аномальное поведение направлено исключительно на избавление от боли любыми доступными средствами. Сульпирид является препаратом первого выбора для лечения устойчивого соматоформного болевого расстройства. Диапазон эффективных доз варьирует от 100–400 мг/сут при относительно свежих и умеренных болевых синдромах до 600–800 мг/сут при многолетнем течении и/или значительной выраженности болевого расстройства. Важно учитывать, что для достижения терапевтического эффекта при хронической боли требуется продолжительный курс лечения — не менее 6–8 нед даже при

высокой дозе. При недостаточной эффективности монотерапии возможно комбинирование с антидепрессантами, обладающими анальгезирующим действием, такими как амитриптилин или дулоксетин [46].

Дополнительные психиатрические показания

Сульпирид демонстрирует терапевтическую эффективность не только при тревожных и соматоформных расстройствах, но и в спектре обсессивно-компульсивных нарушений, особенно при доминировании тревожно-фобической и вегетативной симптоматики. В исследовании Н.А. Тювиной и соавт. [47] с участием 47 пациентов (15 с обсессивно-компульсивным расстройством и 32 с малопрогредиентной неврозоподобной шизофренией) применение сульпирида в средних дозах 150–400 мг/сут в течение 6 нед привело к значимой редукции обсессивно-компульсивных проявлений по шкале Йеля–Брауна (Yale–Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS). У пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством снижение суммарного балла составило 71,3% к завершению курса, причем 50% редукция достигалась уже на первой-второй неделе терапии; к 6-й неделе 73,3% пациентов оценивались как практически здоровые по CGI. Параллельно отмечалась нормализация вегетативной симптоматики: редуцировались тахикардия, ощущение удущья, гипергидроз и покраснение кожных покровов. Клинически значимым преимуществом сульпирида явилось сочетание анксиолитического и активирующего действия без развития субъективного ощущения когнитивной заторможенности, характерного для традиционных нейролептиков.

Подтверждением антидепрессивного потенциала сульпирида служит метаанализ Т. Kishimoto и соавт. [48], включивший 45 рандомизированных контролируемых исследований (12 724 пациента с большим депрессивным расстройством). В монотерапии сульпирид продемонстрировал значимое превосходство над плацебо по критерию терапевтического ответа (отношение шансов 1,50; 95% доверительный интервал 1,03–2,17), что подтверждает его эффективность не только при тревожной и соматоформной симптоматике, но и при депрессивных расстройствах различной степени тяжести.

Потенциал сульпирида в лечении шизофрении расширяется при его комбинации с атипичными антипсихотиками второго поколения. В исследовании J.J. Zhao и соавт. [41] у 110 пациентов с шизофренией комбинация сульпирида с луразидоном в течение 12 нед привела к значимому снижению как позитивной, так и негативной симптоматики (по Шкале оценки позитивных и негативных симптомов – Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS) по сравнению с монотерапией сульпиридом, а также к улучшению когнитивных функций (по Батарее многократных тестов для оценки нейропсихологического статуса – Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) и социальной адаптации (по Шкале личностного и социального функционирования – Personal and Social Performance scale, PSP). Примечательно, что уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ6 и ИЛ17 – значимо снижались в обеих группах после терапии, однако данное снижение было более выраженным в группе комбинации луразидона с сульпиридом. Полученные данные указывают на то, что сульпирид в монотерапии обладает собственным, пусть и умеренным, ан-

тивоспалительным эффектом, который потенцируется при комбинации с луразидоном. Наблюдаемая корреляция между снижением цитокинов и улучшением психопатологической симптоматики согласуется с современными представлениями о роли нейровоспаления в патогенезе шизофрении и поддерживает гипотезу о возможном участии дофаминергической модуляции в регуляции иммунных процессов в центральной нервной системе.

В педиатрической практике сульпирид также нашел применение при синдроме Туретта и хронических тиках. В проспективном исследовании С.С. Но и соавт. [49] с участием 189 детей и подростков (средний возраст – $8,0 \pm 2,5$ года) шестинедельная терапия сульпиридом в низких дозах привела к значимому снижению как моторных, так и вокальных тиков по Йельской шкале для глобальной оценки тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS). Наиболее частым побочным эффектом была седация (16,4%), не потребовавшая отмены терапии.

Применение сульпирида в общей медицинской практике

Высокий профиль безопасности и отсутствие негативного влияния на функцию внутренних органов обусловили широкое применение сульпирида за пределами психиатрической практики. В гастроэнтерологии препарат применяется при лечении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: является средством первой линии при синдроме раздраженного кишечника, эффективен при функциональной диспепсии, психогенной аэрофагии и икоте [50, 51]. В неврологической практике препарат применяется в комплексной терапии мигрени и других краниалгий с целью купирования сопутствующих вегетативных расстройств и тошноты [52]. В урологической практике сульпирид используется при функциональных нарушениях мочеиспускания и хронических урогенитальных болях.

В исследовании Н.В. Жуковой и соавт. [53] у 110 пациентов с персистирующей бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью комбинация рабепразола и сульпирида в течение стандартного курса терапии привела к значимому улучшению показателей внешнего дыхания, снижению частоты и интенсивности рефлюкс-эпизодов по данным эндоскопии, а также к нормализации психоэмоционального статуса по самооценочным шкалам.

В метаанализе А.С. Ford и соавт. [54], включившем 71 рандомизированное контролируемое исследование с участием 19 243 пациентов с функциональной диспепсией, препараты группы бензамидов (сульпирид и левосульпирид) заняли первое место по эффективности в снижении симптоматики (относительный риск сохранения симптомов 0,49; 95% доверительный интервал 0,36–0,69; SUCRA 0,99). Важно отметить, что эта оценка основана на данных ограниченного числа исследований низкого методологического качества с общей численностью всего 86 пациентов, получавших активную терапию бензамидами. Независимое подтверждение получено в метаанализе L. Liang и соавт. [55], охватившем 58 РКИ (15 629 пациентов) и 21 фармакологическое вмешательство: левосульпирид продемонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо и 15 другими препаратами (отношение шансов 0,05–0,15) и с вероятностью 77% занял первое место в ранжировании

эффективности, особенно при краткосрочной терапии (<4 нед). Тем не менее оба метаанализа подчеркивают необходимость осторожной интерпретации результатов из-за риска систематических ошибок и влияния малых исследований.

Заключение

Сульпирид (Эглонил) является препаратом с уникальным фармакологическим профилем, сочетающим дозозависимую модуляцию дофаминергической системы с многообразием клинических эффектов, включая анксиолитический, соматотропный, активирующий и ряд других. Его применение в пограничной психиатрии и психосоматике при тревожных и соматоформных расстройствах базируется на способности непосредственно купировать как собственно тревожный аффект психогенного, невротического, сверхценного и психотического регистров, так и патологические телесные сенсации с нормализацией вегетативного тонуса без выраженного седативного действия, риска зависимости и негативного влияния на функцию внутренних органов. Несмотря на ограниченную представленность в современных международных клинических рекомендациях, обширный клинический опыт стран с традиционно широким использованием сульпирида свидетельствует о его терапевтической ценности в лечении психических рас-

стройств, сопровождающихся вегетативной дисрегуляцией и соматизацией.

Современные представления о роли оси «кишечник—мозг» в патогенезе тревожных и соматоформных расстройств открывают новые горизонты для понимания механизмов действия препаратов с психосоматическим профилем. Экспериментальные данные указывают на возможность взаимодействия сульпирида с микробиомом кишечника: в модели на крысах показано обнаружение препарата в микробной массе через 4 ч после перорального введения, что гипотетически может отражать участие микробных транспортных систем в фармакокинетике бензамидов [56]. Однако клиническая значимость данного феномена остается неопределенной. Перспективным представляется изучение взаимосвязи между составом микробиома кишечника, фармакокинетикой сульпирида и терапевтическим ответом у пациентов с соматоформными расстройствами, особенно с доминированием гастроинтестинальной симптоматики.

В условиях развития персонализированной психофармакотерапии сульпирид может позиционироваться как препарат выбора при ГТР с соматизацией и непереносимостью/неэффективностью анксиолитиков или антидепрессантов, а также при соматоформных расстройствах любой тяжести и длительности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Galstyan DS, Lebedev AS, Ilyin NP, et al. Acute Behavioral and Neurochemical Effects of Sulpiride in Adult Zebrafish. *Neurochem Res.* 2024;50(1):11. doi: 10.1007/s11064-024-04268-9
- Liang Y, Yang Y, Huang R, et al. Conjugation of sulpiride with a cell penetrating peptide to augment the antidepressant efficacy and reduce serum prolactin levels. *Biomed Pharmacother.* 2024;174:116610. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116610
- Tawfeek HM, Mekkiy AI, Abdelatif AAH, et al. Intranasal delivery of sulpiride nanostructured lipid carrier to central nervous system; *in vitro* characterization and *in vivo* study. *Pharm Dev Technol.* 2024;29(8):841-54. doi: 10.1080/10837450.2024.2404034
- Herrmann W, Wacker J. The Selective Dopamine D2 Blocker Sulpiride Modulates the Relationship Between Agentic Extraversion and Executive Functions. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2021;21(4):852-67. doi: 10.3758/s13415-021-00887-9
- Van Dijk H, Köke AJA, Elbers S, et al. Physiotherapists Using the Biopsychosocial Model for Chronic Pain: Barriers and Facilitators—A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1634. doi: 10.3390/ijerph20021634
- Bolton D. A revitalized biopsychosocial model: core theory, research paradigms, and clinical implications. *Psychol Med.* 2023;53(16):7504-11. doi: 10.1017/s0033291723002660
- Zhuo C, Li C, Ma X, et al. KarXT combines the partial benefits of haloperidol for positive symptoms and sulpiride for negative symptoms: Evidence from computational biology. *J Psychopharmacol.* 2025;39(11):1307-19. doi: 10.1177/02698811251353268
- Leucht S, Priller J, Davis JM. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry.* 2024;181(10):865-78. doi: 10.1176/appi.ajp.20240738
- Ohmann HA, Kuper N, Wacker J. A low dosage of the dopamine D2-receptor antagonist sulpiride affects effort allocation for reward regardless of trait extraversion. *Personal Neurosci.* 2020;3:e7. doi: 10.1017/pen.2020.7
- McCutcheon RA, Nour MM, Dahoun T, et al. Mesolimbic Dopamine Function Is Related to Salience Network Connectivity: An Integrative Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Study. *Biol Psychiatry.* 2019;85(5):368-78. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.010
- Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736
- Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR, et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: an analysis of the CATIE data. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):373-9. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.033
- Siafis S, Wu H, Wang D, et al. Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2023;28(8):3267-77. doi: 10.1038/s41380-023-02203-y
- Cohen J, Mathew A, Dourvetakis KD, et al. Recent Research Trends in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. *Cells.* 2024;13(6):511. doi: 10.3390/cells13060511
- Alfi MA, Naim J, Ahmed I, et al. Altered Serum IL-6 and TGF- β 1 Levels Are Associated With Generalized Anxiety Disorder: A Case-Control Study. *Dev Neurobiol.* 2025;85(4):e23004. doi: 10.1002/dneu.23004
- Mamun-or-Rashid R, Roknuzzaman ASM, Sarker R, et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder. *Sci Rep.* 2024;14:15097. doi: 10.1038/s41598-024-66131-9
- Altamura M, D'Andrea G, Angelini E, et al. Psychosomatic syndromes are associated with IL-6 pro-inflammatory cytokine in heart failure patients. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265282. doi: 10.1371/journal.pone.0265282
- Muscattell KA, Dedovic K, Slavich GM, et al. Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun.* 2015;43:46-53. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.201
- Ugalde-Muniz P, Hernandez-Luna MG, Garcia-Velasco S, et al. Activation of dopamine D2 receptors attenuates neuroinflammation and ameliorates the memory impairment

- induced by rapid eye movement sleep deprivation in a murine model. *Front Neurosci.* 2022;16:988167. doi: 10.3389/fnins.2022.988167
20. Толоконин АО. Модели патогенеза психосоматических расстройств и концепция психосоматического сценария. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):61-6. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66
- Tolokonin AO. Models of pathogenesis of psychosomatic disorders and the concept of psychosomatic scenario. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(2):61-6 (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66
21. Birolo R, Bravetti F, Bordignon S, et al. Overcoming the Drawbacks of Sulpiride by Means of New Crystal Forms. *Pharmaceutics.* 2022;14(9):1754. doi: 10.3390/pharmaceutics14091754
22. Ayoub AM, Ibrahim MM, Abdallah MH, Mahdy MA. Sulpiride Microemulsions as Antipsychotic Nasal Drug Delivery Systems: *In-Vitro* and Pharmacodynamic Study. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;36:10-22. doi: 10.1016/j.jddst.2016.09.002
23. M'bitsi-Ibouily GC, Marimuthu T, du Toit LC, et al. *In Vitro*, *Ex Vivo* and *in Vivo* Evaluation of a Novel Metal-Liganded Nanocomposite for the Controlled Release and Improved Oral Bioavailability of Sulpiride. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;66:102909. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102909
24. Zarrindast MR, Khakpai F. The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Arch Iran Med.* 2015;18(9):591-603.
25. Muthuraju S, Talbot T, Brandao ML. Dopamine D2 receptors regulate unconditioned fear in deep layers of the superior colliculus and dorsal periaqueductal gray. *Behav Brain Res.* 2016;297:116-23. doi: 10.1016/j.bbr.2015.10.005
26. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93-107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
27. Вильянов ВБ, Кременицкая СА, Соловьева НВ. Эффективность сульпирида у больных с тревожными расстройствами в зависимости от концентрации серотонина в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(10):62-5. doi: 10.17116/jnevro201511510162-65
- Vilianov VB, Kremenitskaya SA, Solov'eva NV. The efficacy of sulpiride in patients with anxiety disorders depending on the serum serotonin concentrations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(10):62-5 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201511510162-65
28. Pohontsch NJ, Zimmermann T, Lehmann M, et al. ICD-10-Coding of Medically Unexplained Physical Symptoms and Somatoform Disorders-A Survey with German GPs. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:598810. doi: 10.3389/fmed.2021.598810
29. Mewes R. Recent developments on psychological factors in medically unexplained symptoms and somatoform disorders. *Front Public Health.* 2022;10:1033203. doi: 10.3389/fpubh.2022.1033203
30. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(1):7-15. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/wgaebel
31. Hirsch JA, Nicola G, McGinty G, et al. ICD-10: History and Context. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(4):596-9. doi: 10.3174/ajnr.A4696
32. Ying-Chih C, Yu-Chen H, Wei-Lieh H. Heart rate variability in patients with somatic symptom disorders and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;112:336-44. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.007
33. Vreijling SR, Troudart Y, Brosschot JF. Reduced Heart Rate Variability in Patients With Medically Unexplained Physical Symptoms: A Meta-Analysis of HF-HRV and RMSSD. *Psychosom Med.* 2021;83(1):2-15. doi: 10.1097/psy.0000000000000874
34. Wangler J, Jansky M. Somatoform Disorders in Primary Care-An Exploratory Mixed-Methods Study on Experiences, Challenges and Coping Strategies of General Practitioners in the Federal Republic of Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(7):901. doi: 10.3390/ijerph21070901
35. Rouillon F, Rahola G, Van Moffaert M, et al.; Soma-D Study Team. Study Observing Multicultural Attitudes to Dogmatil. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res.* 2001;29(4):304-13. doi: 10.1177/147323000102900407
36. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(16):279-87. doi: 10.3238/arztebl.2015.0279
37. Колюцкая ЕВ. Роль сульпирида в лечении соматоформных расстройств. *Медицинский совет.* 2017;(17):20-4. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-20-24
- Kolyutskaya EV. Role of sulpiride in the treatment of somatoform disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(17):20-4 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-20-24
38. Ferreri M, Florent C, Gerard D. Sulpiride: study of 669 patient presenting with pain of psychological origin. *Encephale.* 2000;26(4):58-66.
39. Leutgeb R, Berger S, Szecsenyi J, Laux G. Patients with somatoform disorders: More frequent attendance and higher utilization in primary Out-of-Hours care? *PLoS One.* 2018;13(8):e0202546. doi: 10.1371/journal.pone.0202546
40. Iloson C, Praetorius Björk M, Möller A, et al. Awareness of somatisation disorder among Swedish physicians at emergency departments: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):223. doi: 10.1186/s12888-024-05652-z
41. Zhao JJ, Han CY, Xu GX, et al. Effect of lurasidone plus sulpiride on treatment efficacy, psychiatric manifestations, and quality of life among patients with schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2025;15(10):105932. doi: 10.5498/wjp.v15.i10.105932
42. Rautio D, Vilaplana-Perez A, Gumpert M, et al. Validity and reliability of the diagnostic codes for hypochondriasis and dysmorphophobia in the Swedish National Patient Register: a retrospective chart review. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051853. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051853
43. Mataix-Cols D, Isomura K, Sidorchuk A, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Hypochondriasis. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(3):284-91. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.4744
44. Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry.* 2015;60(4):160-7. doi: 10.1177/070674371506000402
45. Petrak F, Hardt J, Kappis B, et al. Determinants of health-related quality of life in patients with persistent somatoform pain disorder. *Eur J Pain.* 2003;7(5):463-71. doi: 10.1016/s1090-3801(03)00014-4
46. Huang Y, Chen H, Chen SR, Pan HL. Duloxetine and Amitriptyline Reduce Neuropathic Pain by Inhibiting Primary Sensory Input to Spinal Dorsal Horn Neurons via $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -Adrenergic Receptors. *ACS Chem Neurosci.* 2023;14(7):1261-77. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00780
47. Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН. Сравнительная эффективность сульпирида при лечении навязчивостей различного генеза. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2013;23(3):83-8
- Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN. Comparative efficacy of sulpiride in the treatment of obsessions of different genesis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* 2013;23(3):83-8 (In Russ.).
48. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, et al. Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2023;53(9):4064-82. doi: 10.1017/s0033291722000745
49. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC, et al. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(10):788-93. doi: 10.1016/s0929-6646(09)60406-x
50. El-Kassas M, Tawheed A, El Halwagy H, et al. Evaluation of safety and efficacy of the combination of mebeverine and sulpiride in treatment of patients with functional gastrointestinal disorders: A prospective cohort. *J Int Med Res.* 2026;54(1):3000605251410412. doi: 10.1177/03000605251410412

51. Белова ЕВ. Эффективность применения сульпирида в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина*. 2007;85(7):70-3.
Belova EV. The effect of sulpirid in treatment of patients with gastric and duodenal erosions and ulcers. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(7):70-3 (In Russ.).
52. Вейн АМ, Синячкин МС. Сульпирид в профилактическом лечении мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997;97(11):28-32.
Veyn AM, Sinyachkin MS. Sulpiride in the prophylactic treatment of migraine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1997;97(11):28-32 (In Russ.).
53. Zhukova NV, Kilessa VV, Turna EY, Ulchenko IG. Positive effect of rabeprazole/sulpiride combination therapy on bronchial asthma combined with gastroesophageal reflux disease. *Pravara Med Rev*. 2020;12(3):11-22.
doi: 10.36848/PMR/2020/13100.51285
54. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8-21.
doi: 10.1111/apt.16072
55. Liang L, Yu J, Xiao L, Wang G. Comparative Efficacy of Various Pharmacological Interventions in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(1):187-207.
doi: 10.1007/s10620-021-06846-1
56. Mukhtar I, Anwar H, Mirza OA, et al. Sulpiride Serves, a Substrate for the Gut Microbiome. *Dose Response*. 2021;19(1):1559325820987943.
doi: 10.1177/1559325820987943

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.11.2025 / 27.01.2026 / 28.01.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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

Дороженок И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1613-2510>

Йович С. <https://orcid.org/0009-0004-3878-5314>

Корякин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3619-206X>

Вирус герпеса человека 6А и другие факторы риска развития рассеянного склероза



Хрулев А.Е.¹, Ванеев И.Н.¹, Уткин О.В.², Филатова Е.Н.², Шейко Г.Е.¹, Белова А.Н.¹, Бойко А.Н.^{3,4}
¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

На основе анализа данных литературы обобщены результаты оригинальных исследований о роли вируса герпеса человека 6А (ВГЧ6А) в развитии рассеянного склероза (РС). Также в обзоре приводится иммунологическое и патогенетическое обоснование роли других вирусов: вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и эндогенного ретровируса человека W (human endogenous retrovirus-W, HERV-W) — в развитии РС. Рассматриваются экспериментальные и клинические данные о факторах риска развития РС в контексте установленного факта наличия у пациентов вышеперечисленных вирусов. Особое внимание уделяется роли ВГЧ6А как потенциального триггера воспалительного аутоиммунного каскада при РС. Обобщены и представлены сведения о возможной роли сочетания ВГЧ6А с другими вирусами (коинфекция) в патогенезе РС. В статье помимо вирусной природы развития РС уделяется внимание эндогенным (генетически детерминированным) и другим внешним факторам.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6А; вирус Эпштейна–Барр; эндогенный ретровирус человека W; цитомегаловирус; рассеянный склероз; факторы риска.

Контакты: Алексей Евгеньевич Хрулев; alexey_khrulev@mail.ru

Для цитирования: Хрулев А.Е., Ванеев И.Н., Уткин О.В., Филатова Е.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Бойко А.Н. Вирус герпеса человека 6А и другие факторы риска развития рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):93–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-93-100>

Human herpesvirus 6A and other risk factors for multiple sclerosis

Khrulev A.E.¹, Vaneev I.N.¹, Utkin O.V.², Filatova E.N.², Sheiko G.E.¹, Belova A.N.¹, Boyko A.N.^{3,4}

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow
¹10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²71, Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod 603950, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Based on a review of the literature, this article summarises the findings of original studies on the role of human herpesvirus 6A (HHV-6A) in the development of multiple sclerosis (MS). The review also presents the immunological and pathogenetic rationale for the role of other viruses — Epstein–Barr virus (EBV) and human endogenous retrovirus-W (HERV-W) — in the development of MS. Experimental and clinical data on risk factors for the development of MS are examined in the context of the established presence of the aforementioned viruses in patients. Particular attention is paid to the role of HHV-6A as a potential trigger of the inflammatory autoimmune cascade in MS. Information on the possible role of the combination of HHV-6A with other viruses (co-infection) in the pathogenesis of MS is summarized and presented. In addition to the viral nature of MS development, the article focuses on endogenous (genetically determined) and other external factors.

Keywords: human herpes virus 6A; Epstein–Barr virus; human endogenous retrovirus-W; cytomegalovirus; multiple sclerosis; risk factors.

Contact: Alexey Yevgenyevich Khrulev; alexey_khrulev@mail.ru

For citations: Khrulev AE, Vaneev IN, Utkin OV, Filatova EN, Sheiko GE, Belova AN, Boyko AN. Human herpesvirus 6A and other risk factors for multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2026;18(2):93–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-93-100>

Распространенность рассеянного склероза (РС) в мире составляет 33 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Регистрируется увеличение данного показателя, связанное как с улучшением качества диагностики и лечения, так и с истинным ростом заболеваемости [2].

В развитии РС, как полигенного заболевания, играют роль как экзогенные (внешние), так и эндогенные (генетические) факторы [2, 3]. Количество генов, полиморфизм которых связан с повышенным риском заболевания, сейчас превышает 250, т. е. РС — полигенное заболевание. К наиболее значимым генетическим детерминированным факторам относят носительство аллеля HLA-DRB1*15:01, связанного с повышенным риском развития РС [1–3]. Среди внешних факторов приводятся данные о роли вирусов, недостаточном уровне витамина D, курении, изменении микробиома кишечника и т. д. [1–3]. Считается, что реализация генетической предрасположенности к РС происходит в том числе при участии указанных внешних факторов, среди которых на первом месте фигурируют инфекционные агенты, например вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ретровирусы [2]. Кроме перечисленных вирусов, в литературе приводятся данные о дополнительной роли в развитии РС такого нейротропного вируса, как вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) [4]. Так, по данным метаанализа, проведенного A. Pormohammad и соавт. [5], показана положительная корреляция между персистенцией ВГЧ6 в крови пациентов и установленным у них диагнозом РС.

Известно, что ВГЧ6 относится к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Roseolovirus*, виды *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*. Несмотря на приведенные данные о таксономии ВГЧ6, часть работ, особенно в области клинических исследований, выполнены без уточнения вида вируса под обобщающим термином «ВГЧ6» или «ВГЧ6А/В». Необходимо подчеркнуть, что в современных исследованиях приводятся данные о ВГЧ6 как вирусе, способном вызывать у хозяина пожизненные латентные инфекции, а также провоцировать развитие у него демиелинизирующих заболеваний [6]. ВГЧ6 характеризуется убиквитарностью, а его встречаемость среди детей от 2 до 5 лет составляет более 90% [7]. По данным Международного комитета по таксономии вирусов (2024), ВГЧ6А и ВГЧ6В являются самостоятельными видами [8]. Считается, что ВГЧ6А обладает большей нейровирулентностью по сравнению с ВГЧ6В и является одним из ключевых элементов, запускающих механизмы нейровоспаления и нейродегенерации, лежащие в основе РС [9]. Выделяют две формы существования ВГЧ6А и ВГЧ6В: циркулирующую (экзогенную) и хромосомно-интегрированную (эндогенную) [10]. В отличие от эписомальной латентности в соматических клетках, характерной для других герпесвирусов человека и объясняющей негативную роль экзогенных форм, ВГЧ6А и ВГЧ6В обладают уникальной способностью к хромосомной интеграции. Около 1% людей во всем мире являются носителями хромосомно-интегрированного ВГЧ6А/В (хиВГЧ6А/В), расположенного в теломерах [11]. В случае интеграции ВГЧ6А/В в геном половых клеток хозяина создаются предпосылки для вертикальной передачи генетического материала вирусов по менделевскому типу.

Таким образом, изучение этиологии и патогенеза РС актуально в настоящее время ввиду отсутствия сведений

о точных причинах аутоиммунного поражения центральной нервной системы (ЦНС), а также недостаточности однозначных данных о степени влияния каждого из известных факторов риска на развитие и течение данного демиелинизирующего заболевания. Для понимания патогенеза и причин разнообразия клинической картины РС необходимо иметь представление о том, почему при всей совокупности факторов риска активация каскада аутоиммунных реакций происходит далеко не всегда. Клиническая манифестация РС, по-видимому, зависит от нескольких факторов, среди которых, возможно, ключевое значение имеют представители семейства герпесвирусов. Отсутствие информации о приведенных выше иммунологических и патогенетических аспектах, недостаточность сведений о роли экзогенной и эндогенной форм ВГЧ6А/В в развитии РС объясняют актуальность изучаемой проблемы.

Цель данного обзора — на основе анализа экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных представить иммунологическое и патогенетическое обоснования роли ВГЧ6А, а также других вирусов в качестве возможных причин развития РС.

Для обзора литературы отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1995 по 2025 г., с использованием данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science (Core Collection), BioMed Central, Free Medical Journals, SSRN и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: вирус герпеса человека 6А / human herpes virus 6A, ВГЧ6А/HHV-6А, вирус Эпштейна–Барр / Epstein-Barr virus, ВЭБ/EBV, эндогенный ретровирус человека-W / human endogenous retrovirus-W, цитомегаловирус/cytomegalovirus, рассеянный склероз / multiple sclerosis, факторы риска / risk factors.

Иммунологическое и патогенетическое обоснование роли вирусов в развитии РС

В настоящее время предполагается, что некоторые герпесвирусы человека (ВЭБ, ВГЧ6А, ВГЧ6В, цитомегаловирус — ЦМВ) и ретровирусы (в частности, эндогенный ретровирус человека W — human endogenous retrovirus-W, HERV-W) являются значимыми пусковыми элементами воспалительного аутоиммунного каскада, лежащего в основе патогенеза РС [12, 13]. Возможно, активация аутоиммунно-воспалительного каскада у генетически предрасположенных лиц обусловлено механизмом молекулярной мимикрии [13]. Структурное сходство белков человека и вирусов, лежащее в основе вышеупомянутого механизма, может запускать аутоиммунные реакции нейровоспаления в ЦНС [13]. На рис. 1 на примере жизненного цикла ВЭБ, как наиболее изученного инфекционного триггера РС [14], представлен предполагаемый механизм развития РС с участием ВГЧ6.

U.C. Meier и соавт. [13] приводят данные о кумулятивной роли ВЭБ, HERV-W и ВГЧ6 в развитии указанного каскада воспалительных реакций. На ранних стадиях поражения ЦНС иммуноопосредованное влияние ВЭБ приводит к активации миелоидных клеток ЦНС (микроглии, астроцитов) [20]. Ключевая роль в этом каскаде реакций отводится ВЭБ-инфицированным В-лимфоцитам и их экзосомам, содержащим в своем составе ряд молекул: 1) малые рибонуклеиновые кислоты (РНК), кодируемые ВЭБ (EBER), 2) ВЭБ-микроРНК и 3) латентный мембранный белок ВЭБ (LMP1). Последующий апоптоз ВЭБ-инфици-

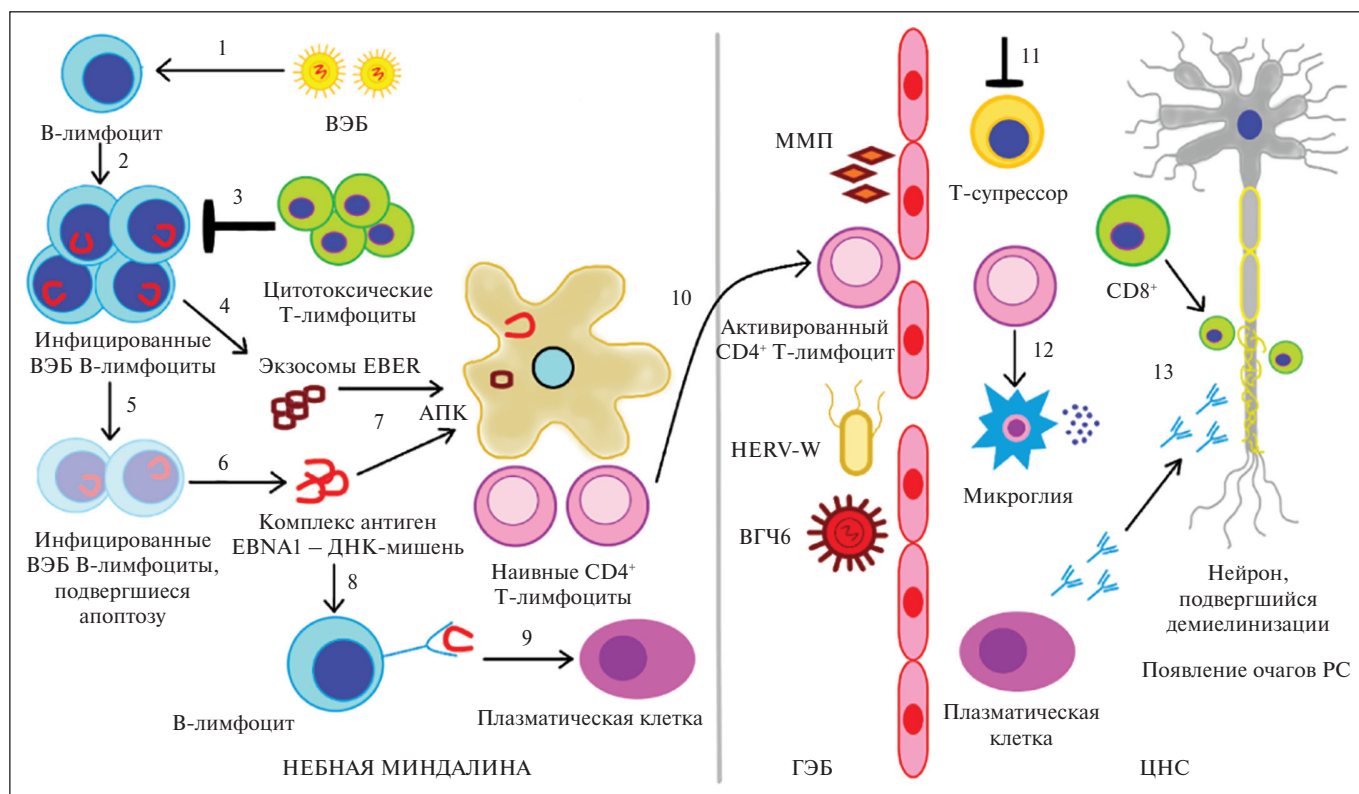


Рис. 1. Пусковой механизм патогенеза РС с участием ВГЧ6 на основе жизненного цикла ВЭБ¹.

1 – инфицирование наивных В-лимфоцитов ВЭБ; 2 – деление инфицированных ВЭБ В-клеток; 3 – инфицированные ВЭБ В-клетки в латентной фазе циркулируют в крови и накапливаются в лимфоидных тканях небных миндалин, головы и шеи, а также в менингеальных лимфатических сосудах [15]; в ходе иммунного надзора цитотоксическими Т-лимфоцитами за инфицированными ВЭБ В-лимфоцитами запускается программа апоптоза В-клеток; чрезмерная стимуляция и неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов вызывают истощение Т-клеток, позволяя ВЭБ-положительным В-клеткам ускользать от наблюдения Т-клеток и активно экспрессировать белки, обладающие антигенными свойствами [16, 17]; 4 – экспрессия В-лимфоцитами экзосом (везикул, содержащих такие компоненты вируса, как латентный мембранный белок ВЭБ – latent membrane protein 1, LMP1, и EBER), выступающих в дальнейшем в роли антигена; 5 и 6 – активация апоптоза В-клеток с высвобождением комплексов EBNA1 – ДНК-мишень, обладающих свойствами антигена [18]; 7 – поглощение АПК антигенов с последующей их переработкой и представлением антигенов наивным CD4⁺ Т-лимфоцитам; 8 – участие наивных В-лимфоцитов в реализации иммунного ответа после связывания антигена с В-клеточным рецептором; 9 – формирование плазматических клеток после первичного контакта В-лимфоцитов с антигеном; 10 – миграция активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов к ГЭБ и их проникновение в головной мозг на фоне повышения проницаемости ГЭБ, обусловленной воздействием ММП, повышением секреции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и вероятной реактивацией ВГЧ6 и HERV-W; 11 – снижение количества Т-супрессоров, обеспечивающих поддержание гомеостаза иммунитета, выделение противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 4, интерлейкин 10 и др.) и подавление активности CD8⁺ Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1-го типа (Th1) и АПК, опосредованное ВГЧ6 и ВЭБ, реципрочно потенцирующих описанные функциональные проявления; 12 – продукция провоспалительных цитокинов микроглией после взаимодействия с CD4⁺ Т-лимфоцитами; 13 – развитие демиелинизации, осуществляемой сразу несколькими видами клеток: CD8⁺ Т-лимфоцитами, плазматическими клетками и микроглией [13, 19]. АПК – антигенпрезентирующая клетка; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ММП – матриксные металлопротеиназы; CD4/CD8 – кластер дифференцировки 4 / кластер дифференцировки 8 (cluster of differentiation); EBER – малые рибонуклеиновые кислоты, кодируемые вирусом Эпштейна–Барр (Epstein-Barr virus-encoded small ribonucleic acids); EBNA1 – ядерный антиген вируса Эпштейна–Барр 1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1); HERV-W – эндогенный ретровирус человека семейства W (human endogenous retrovirus-W)

Fig. 1. The trigger mechanism of the pathogenesis of MS involving HHV-6 based on the life cycle of EBV

рованных В-клеток с высвобождением комплексов EBNA1–ДНК приводит к образованию иммунных комплексов EBNA1–IgG с комплементом, запускающих экспрес-

сию белков и реактивацию HERV-W и ВГЧ6А. Влияние каждого из этих факторов по отдельности и их совместное влияние, по-видимому, способствуют развитию локального воспаления, увеличению проницаемости ГЭБ и запуску каскада воспалительных реакций, лежащих в основе инициации и реализации аутоиммунных реакций при РС [13].

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

В связи с этим будущими и наиболее перспективными терапевтическими стратегиями патогенетической терапии РС могут оказаться мероприятия, направленные на снижение активности ВЭБ и других герпесвирусов в ЦНС. Исключение ВЭБ-позитивных В-клеток из ряда аутоиммунных реакций с помощью антитело- и ВЭБ-специфической Т-клеточной терапии может остановить многокомпонентный каскад, лежащий в основе патогенеза РС [13]. Остановка развития этого каскада аутоиммунных реакций препятствует активации нейроглии и запускает процесс восстановления поврежденного миелина. Для этих целей предлагаются такие методики, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, противовирусная терапия, подавление сигнальных путей (тирозинкиназы Брутона — Bruton tyrosine kinase, BTK), митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), сигнального пути янус-киназа / преобразователь сигналов и активатор транскрипции (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) или активация естественных ингибиторов этих сигнальных путей (dual-specificity phosphatase-1, DUSP-1; dual-specificity phosphatase-6, DUSP-6) [21–23]. Другие возможные подходы к лечению РС, направленные на ВГЧ6 и HERV-W и на ограничение воздействия указанных сигнальных путей, также, по-видимому, могут оказаться эффективными. Вопрос о возможном терапевтическом влиянии элиминации ВГЧ6 на РС остается нерешенным. Исследования в этом направлении в настоящее время продолжаются.

ВГЧ6А как фактор риска развития РС

Роль ВГЧ6А как экзогенного фактора риска развития РС описана в ряде экспериментальных и клинических исследований [24–28]. Полученные при анализе данные обобщены и представлены на рис. 2.

J.M. Reynaud и соавт. [24] в эксперименте изучали роль ВГЧ6А в инициации воспаления в головном мозге мышей. Авторы исследования выявили наличие персистирующей инфекции у мышей, сопровождавшейся воспалением головного мозга и появлением лимфоцитарных инфильтратов в перивентрикулярных областях. При дальнейшем изу-

чении последствий внедрения ВГЧ6А в В-клетку было показано, что вирус запускал выработку хемокинов и цитокинов посредством стимуляции TLR-9. И наоборот, продукция хемокинов и цитокинов прекращалась при ингибировании передачи сигналов через TLR-9 [24]. W. Zheng и соавт. [29] в своем обзоре сообщают о преимущественной роли другого Toll-подобного рецептора, а именно TLR-4, как посредника активации иммунного каскада при внедрении ВГЧ6 в клетку хозяина.

Е. Leibovitch и соавт. [25] изучали влияние внутривенного и интраназального введения ВГЧ6А/В в организм приматов. Выявлено, что у животных, которым вводили ВГЧ6А внутривенно, наблюдались неврологические симптомы, в то время как у приматов в группе с интраназальным введением ВГЧ6А и у приматов в группе с внутривенным введением ВГЧ6В неврологические и иные симптомы отсутствовали. В группе приматов с внутривенным введением вируса титр антител к ВГЧ6А оказался более высоким по сравнению с группой, в которой вирус вводили интраназально. Несмотря на близость расположения обонятельных рецепторов к головному мозгу и способность ВГЧ6 проникать в головной мозг через обонятельный тракт, авторы исследования обращают внимание на то, что симптомы обнаруживались именно после внутривенного введения вируса [25]. Необходимо отметить, что проведенное исследование имело небольшую выборку приматов, что могло повлиять на достоверность полученных результатов.

Известно, что ВГЧ6А проникает в лимфоциты путем связывания с рецептором кластера дифференцировки 46 (CD46), участвующим в активации системы комплемента [30]. S.S. Soldan и соавт. [28] в контролируемом исследовании изучали связь между персистенцией ВГЧ6 у пациентов с РС (n=20) и количеством растворимых рецепторов CD46 (soluble CD46, sCD46), ингибирующих активационный каскад системы комплемента. Было показано, что, в отличие от здоровых лиц и пациентов, имеющих иные неврологические заболевания, уровень sCD46 повышался в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости именно пациентов с РС. При дальнейшем анализе было показано, что повышенные уровни sCD46 в сыворотке крови пациентов

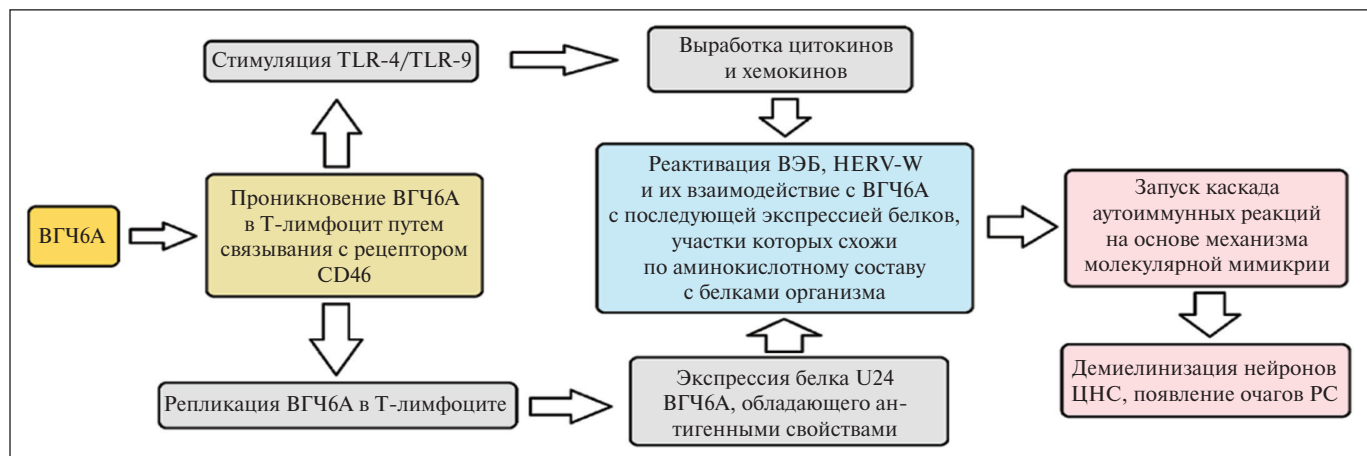


Рис. 2. Предполагаемый механизм развития РС на фоне экзогенного влияния ВГЧ6А.

CD46 (cluster of differentiation 46) — кластер дифференцировки 46; TLR-4/TLR-9 (Toll-like receptor-4/Toll-like receptor-9) — толл-подобный рецептор 4 / толл-подобный рецептор 9; U24 — белок, экспрессируемый вирусом герпеса человека 6А

Fig. 2. The proposed mechanism of development of MS against the background of the exogenous influence of HHV-6A

с РС отмечались именно у ВГЧ6-положительных больных (диапазон sCD46 — 69–241 нг/мл), в отличие от ВГЧ6-отрицательных пациентов с РС (диапазон sCD46 — 63–97 нг/мл) [28].

Актуальным остается вопрос, является ли ВГЧ6А или ВГЧ6В фактором риска развития РС. Чувствительность современного оборудования к экспрессирующимся компонентам вируса позволяет выявлять и дифференцировать ВГЧ6 в сыворотке крови. E. Engdahl и соавт. [31], исследуя титры антител к ВГЧ6А/В у пациентов с РС (n=8742), выявили у них значимое повышение титров антител к ВГЧ6А. Полученные данные свидетельствуют о большем тропизме ВГЧ6А к клеткам ЦНС по сравнению с ВГЧ6В [32].

В работе P.B. Challoner и соавт. [26] проводилось гистологическое исследование очагов РС с целью выявления в них возможных инфекционных агентов. При исследовании тканей головного мозга человека, взятых во время аутопсии, была обнаружена экспрессия ВГЧ6 в нейронах и глиальных клетках [26]. При этом экспрессия антигенов ВГЧ6 в олигодендроцитах наблюдалась только у пациентов с РС, в отличие от лиц, имевших иные неврологические заболевания ($p < 0,0001$). Позднее A.D. Goodman и соавт. [33] подтвердили эти результаты путем обнаружения ВГЧ6 в очагах РС.

Влияние реактивации ВГЧ6 на активность РС изучалось в работе S. Chapenko и соавт. [27]. Реактивация ВГЧ6 определялась по концентрации антител IgM и IgG к ВГЧ6, по частоте встречаемости геномных последовательностей ВГЧ6 в плазме крови, а также по концентрации интерлейкина 12 в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция между реактивацией ВГЧ6 и активностью заболевания при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС [отношение шансов (ОШ) 2,5; $p < 0,005$]. Было высказано предположение о том, что реактивация ВГЧ6 и активность РС тесно взаимосвязаны с повышенным уровнем интерлейкина 12 в сыворотке крови ($p < 0,05$) [27]. В другом клиническом исследовании I. Ortega-Madueno и соавт. [34] оценивали уровни титров IgG и IgM к ВГЧ6 у пациентов с РС. В ходе работы было показано, что оценка титров указанных антител предсказывала клинические обострения РС. Предлагается оценка уровня титров антител к ВГЧ6 в качестве биомаркера клинического ответа и эффективности различных методов лечения препаратами, изменяющими течение РС [34]. Позднее R. Amini и соавт. [35] показали, что у пациентов с РС и наличием антител к ВГЧ6, балл по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) оказался выше по сравнению с серонегативными к ВГЧ6 пациентами с РС ($p < 0,01$).

Механизм молекулярной мимикрии, объясняющий роль ВГЧ6 в активации каскада аутоиммунных реакций, был впервые описан в работе M.V. Tejada-Simon и соавт. [36]. Исследователи выявили «схожесть» аминокислотных последовательностей (аминокислотные остатки с 93-го по 105-й) основного белка миелина (myelin basic protein, MBP) и белка U24, экспрессируемого ВГЧ6 (аминокислотные остатки с 1-го по 13-й), что дает возможность Т-клеткам перекрестно реагировать на оба пептида. Частота встречаемости этих перекрестно реагирующих ранних Т-клеточных предшественников, распознающих оба пептида, была значительно выше у пациентов с РС по сравнению со здоровыми

лицами группы сравнения. Перекрестно-реактивные CD4⁺-клетки имели тот же фенотип Т-хелперов 1-го типа (Th1), что и моноспецифические Т-клетки, распознающие MBP (аминокислотные остатки 93–105). В отличие от контрольной группы, у пациентов с РС наблюдались повышенные титры антител и к участкам белка U24 ВГЧ6 (1–13-й остатки) и к MBP (93–105-й остатки) [36]. Роль белка U24 ВГЧ6А в формировании перекрестных аутоиммунных реакций и развитии РС была позднее подтверждена в исследовании K.S. Pi и соавт. [37].

Совместное влияние ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W на развитие РС

Вирусная нагрузка, которую формируют ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W, по-видимому, выступает в роли значимого сочетанного фактора развития РС [13].

M. Biström и соавт. [38] методом «случай-контроль» изучали связь между развитием РС и иммунным ответом к ВЭБ и ВГЧ6А. По результатам серологического анализа сывороток крови, взятых из биобанков, выявлено, что у пациентов с установленным диагнозом РС (n=670), серопозитивных к ВЭБ, в случае наличия у них антител к ВГЧ6А вероятность развития РС была значительно выше (ОШ 2,1; $p < 0,001$). Между развитием РС у серопозитивных к ВЭБ пациентов и наличием у них антител к ВГЧ6В подобная корреляция отсутствовала, что подчеркивает доминирующую роль ВГЧ6А как фактора сочетанного риска РС [38].

Определенный интерес исследователей обращен к ЦМВ как к возможному дополнительному фактору риска развития РС в случае ко-инфекции с другими вирусами [39]. Роль ЦМВ в развитии РС неоднозначна [40]. V. Grut и соавт. [41] изучали роль совместного влияния ко-инфекции ЦМВ, ВГЧ6А и ВЭБ в развитии РС. Авторами было установлено, что наличие антител к ВГЧ6А и ВЭБ в сочетании с отсутствием антител к ЦМВ было ассоциировано с высоким риском развития РС. И наоборот, у пациентов с отсутствием антител к ВГЧ6А и ВЭБ и их наличием к ЦМВ риск развития РС оказался более чем в 16 раз ниже (ОШ 16,4; $p < 0,001$) [41].

Еще одним вирусом, выступающим в роли одного из факторов ко-инфекции и сочетанного риска развития РС, следует считать HERV-W. В частности, этот вопрос изучался в работе S. Perez-Perez и соавт. [42]. Авторы обследовали 80 пациентов с ремиттирующим течением РС, 21 пациента с первично-прогрессирующим течением РС и 37 здоровых лиц. Проводили анализ уровня экспрессии белка HERV-W ENV/синцитин-1 в периферической крови, который обладает нейротоксическим действием. По результатам исследования у пациентов с РС был выявлен повышенный уровень белка HERV-W ENV/синцитин-1 в отличие от здоровых лиц. Кроме того, у пациентов с первично-прогрессирующим течением РС наблюдалась положительная связь между уровнем экспрессии HERV-W ENV/синцитин-1 и титром антител IgG к ВГЧ6 [42]. К недостаткам данного исследования следует отнести отсутствие определения конкретного вида ВГЧ6 у пациентов, вошедших в исследование.

Роль ВГЧ6А в сочетании с генетическими факторами риска развития РС

На сегодняшний день установлено, что РС — полигенное заболевание. Наиболее значимым фактором, предрас-

полагающим к развитию данного заболевания, является носительство определенного гаплотипа по системе гистосовместимости (human leukocyte antigen, HLA-система) 2-го класса на 6-й хромосоме — HLA-DRB1*15:01 [43]. Помимо аллелей HLA-комплекса, выявлено более 250 других аллелей, которые не связаны с этим комплексом, но также влияют на предрасположенность к развитию РС [3]. Большая часть из них ассоциированы с иммунорегуляцией и метаболизмом нервной ткани. P.L. De Jager и соавт. [44] показали, что оценка полигенного риска может повысить точность прогнозирования вероятности развития РС.

E. Engdahl и соавт. [31] методом «случай-контроль» изучали роль ВГЧ6А в сочетании с генетическими факторами риска развития РС. Проводили серологический анализ крови с определением титра антител IgG к немедленно-раннему белку 1 ВГЧ6А (immediate-early protein 1, IE1A). По результатам исследования была обнаружена положительная связь между носительством HLA-DRB1*15:01, отсутствием HLA-A*02:01 и одновременным наличием в крови пациентов с РС антител к ВГЧ6А и ВЭБ. Подобная связь между эндогенными (генетическими) факторами риска и наличием антител только к ВГЧ6А отсутствовала [31].

N. Ramroodi и соавт. [45] сравнивали наличие в крови ДНК ВГЧ6 с уровнем иммуноглобулинов к данному вирусу в зависимости от пола пациентов с РС. В исследовании было показано, что частота обнаружения в сыворотке крови ДНК ВГЧ6 и IgM к ВГЧ6 у женщин была выше, чем у лиц мужского пола [45].

Связь ВГЧ6А с другими экзогенными факторами риска и их сочетанная роль в развитии РС

В доступной литературе, посвященной изучению связи ВГЧ6А с другими экзогенными факторами риска развития РС, приводятся данные о таких лабораторных показателях крови, как уровни витамина D, ММП и легкие цепи сывороточных нейрофиламентов (serum neurofilament light chain, sNfL) [35, 46–55].

Известно, что 25-гидроксикальциферол (витамин D) участвует в регуляции иммунного ответа [46], а его недостаточность/дефицит является одним из экзогенных факторов риска возникновения РС [47]. Так, S. Simpson и соавт. [47] в метаанализе, посвященном определению связи между географической широтой проживания и частотой встречаемости РС, указывают на значимость этого фактора в развитии РС. Частота встречаемости РС между проживавшими вблизи экватора и вдали от него, различалась в 10 раз и более, что, по мнению авторов, косвенно подтверждает роль недостаточности/дефицита витамина D в развитии РС [47]. R. Amini и соавт. [35] в контролируемом исследовании «случай-контроль» изучали уровень сывороточного витамина D у пациентов с РС во взаимосвязи с наличием/отсутствием антител к ВГЧ6 в крови. В исследовании приняли участие 560 пациентов с РС (300 женщин и 260 мужчин) и 560 здоровых лиц. Установлено, что уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови был значительно ниже как у серопозитивных, так и у серонегативных к ВГЧ6 пациентов с РС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Степень тяжести РС по шкале EDSS не коррелировала с уровнем 25-гидроксикальциферола в крови. Также не было выявлено существенной связи между уровнем 25-гидрокси-

кальциферола и наличием антител к ВГЧ6 в сыворотке крови обследованных пациентов с РС ($p > 0,7911$) [35].

Еще одним экзогенным фактором развития РС считаются ММП. ММП представляют собой семейство цинксо-держущих эндопептидаз, способных разрушать внеклеточный матрикс и его компоненты (коллаген, эластин, фибронектин, ламинин), что может влиять на целостность ГЭБ. Среди всех ММП наиболее изученными и значимыми в развитии РС считаются ММП2 и ММП9, так как они обладают способностью повреждать ГЭБ [48]. В клинических исследованиях, посвященных изучению роли ММП в развитии РС, преобладают данные о патогенетически значимой роли ММП9. Полагают, что именно уровень ММП9 повышается у пациентов с РС, в отличие от здоровых лиц и пациентов с невоспалительными неврологическими заболеваниями [49]. В работе R. Amini и соавт. [35] изучались уровни антител к ВГЧ6 в сыворотке крови пациентов с РС во взаимосвязи с уровнями ММП2 и ММП9. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с РС выявляются повышенные значения ММП2 и ММП9 в сыворотке крови. При этом повышение уровня ММП9 имело положительную корреляцию с наличием в крови антител к ВГЧ6 у обследованных пациентов, в отличие от ММП2. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об участии ВГЧ6 в повреждении ГЭБ и развитии РС [35]. Необходимо отметить, что недостатком данной работы явилось отсутствие данных о принадлежности ВГЧ6 к тому или иному виду.

Исследования, посвященные изучению sNfL, характеризуют этот показатель как маркер повреждения аксонов [50]. Наличие данного биомаркера в крови пациентов с радиологически изолированным синдромом, а также у клинически здоровых лиц тесно связано с последующим развитием и манифестацией у них РС [51, 52]. Считается, что определение концентрации sNfL на доклинической стадии позволяет выявлять вероятность развития у пациента РС [53]. V. Grut и соавт. [54] в проспективном исследовании «случай-контроль» изучали уровень sNfL, а также наличие в крови пациентов антител к ВГЧ6А и ВЭБ ($n=519$). Авторы исследования выявили более высокий уровень sNfL у пациентов с наличием антител одновременно и к ВГЧ6А, и к ВЭБ, в отличие от пациентов с отсутствием антител к ВГЧ6А и серопозитивных только к ВЭБ ($p=0,03$). В последующем у обследованных пациентов с повышенным уровнем sNfL чаще развивался РС ($p=0,01$) [54]. В другом исследовании J.D. Lünemann и соавт. [55] изучали связь между концентрацией sNfL и интенсивностью иммунного ответа к ЦМВ. Авторы обнаружили обратную зависимость изучаемых показателей ($p=0,006$). Низкий уровень sNfL коррелировал с более благоприятными показателями по шкале EDSS [55].

Заключение

В представленных исследованиях рассматривается роль ВГЧ6А в качестве фактора риска развития РС. Предложен пусковой механизм патогенеза РС в контексте жизненного цикла ВЭБ и реактивации ВГЧ6 и HERV-W. Как ВЭБ и ВГЧ6А, так и микст-инфекция с участием ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W увеличивают риск развития РС. Влияние ВГЧ6А может проявляться в сочетании с генетическими факторами. Повышение риска развития РС наблюдается при комбинации генетических факторов (носительство HLA-

DRB1*15:01 и отсутствие HLA-A*02:01) с одновременным наличием в крови антител к ВГЧ6А и ВЭБ. Вопросы о взаимодействии ВГЧ6А с эндогенными и экзогенными факторами риска развития РС и о возможном терапевтическом влиянии элиминации ВГЧ6А на течение РС являются нерешенными и требуют уточнения. Отсутствуют клинические исследования, обосновывающие терапевтические подходы

к ведению пациентов с РС на фоне персистенции и реактивации у них ВГЧ6А, ВЭБ, HERV-W. Научно обоснованная разработка таких подходов возможна по мере накопления результатов исследований, посвященных изучению молекулярно-генетического разнообразия данных вирусов и установлению их клинической значимости у пациентов с РС или другими демиелинизирующими поражениями ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025 Jul;272(8):513. doi: 10.1007/s00415-025-13248-0
- Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2 (дата обращения 01.02.2026). Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2 (accessed 01.02.2026) (In Russ.).
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(4):397-404. doi: 10.1177/1352458519872664
- Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020 Dec;92(6):e12984. doi: 10.1111/sji.12984
- Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol*. 2018 Apr;233(4):2850-62. doi: 10.1002/jcp.26000
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep*. 2004 Aug;6(4):316-21. doi: 10.1007/s11908-004-0054-x
- Kostare G, Kostares E, Kostares M, et al. Prevalence of HHV-6 Detection Among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2025 Apr;17(4):531. doi: 10.3390/v17040531
- ICTV Global. ICTV Global Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses. 2024. Available at: <https://ictv.global/taxonomy/>
- Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.016
- Forni D, Cagliani R, Clerici M, et al. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evol*. 2020 Apr;6(1):veaa035. doi: 10.1093/ve/veaa035
- Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol*. 2012 May;22(3):144-55. doi: 10.1002/rmv.715
- Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun;12(6):643. doi: 10.3390/v12060643
- Meier UC, Cipian RC, Karimi A, et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021 Nov;12:757302. doi: 10.3389/fimmu.2021.757302
- Ballerini C, Amoriello R, Maghrebi O, et al. Exploring the role of EBV in multiple sclerosis pathogenesis through EBV interactome. *Front Immunol*. 2025 Apr;16:1557483. doi: 10.3389/fimmu.2025.1557483
- Louveau A, Herz J, Alme MN, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci*. 2018 Oct;21(10):1380-91. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9
- Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol*. 2017 Jan;6(1):e126. doi: 10.1038/cti.2016.87
- Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol*. 2020 May;11:760. doi: 10.3389/fimmu.2020.00760
- Jog NR, McClain MT, Heinlen LD, et al. Epstein Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model. *J Autoimmun*. 2020 Jan;106:102332. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102332
- Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469
- Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021 Sep;597(7878):709-14. doi: 10.1038/s41586-021-03892-7
- Ten Bosch GJA, Bolk J, 't Hart BA, Laman JD. Multiple sclerosis is linked to MAPK1 overactivity in microglia. *Mol Med (Berl)*. 2021 Aug;99(8):1033-42. doi: 10.1007/s00109-021-02080-4
- Kumar N, Sharma N, Mehan S. Connection between JAK/STAT and PPAR γ Signaling During the Progression of Multiple Sclerosis: Insights into the Modulation of T-Cells and Immune Responses in the Brain. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(5):823-37. doi: 10.2174/1874467214666210301121432
- Massey J, Jackson K, Singh M, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Extensive Remodelling of the Clonal T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2022 Feb;13:798300. doi: 10.3389/fimmu.2022.798300
- Reynaud JM, Jegou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol*. 2014 May;88(10):5421-36. doi: 10.1128/JVI.03763-13
- Leibovitch E, Wohler JE, Cummings Macri SM, et al. Novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. *PLoS Pathog*. 2013 Jan;9(1):e1003138. doi: 10.1371/journal.ppat.1003138
- Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug;92(16):7440-4. doi: 10.1073/pnas.92.16.7440
- Chapenko S, Millers A, Nora Z, et al. Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J Med Virol*. 2003 Jan;69(1):111-7. doi: 10.1002/jmv.10258
- Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Oct;50(4):486-93. doi: 10.1002/ana.1135
- Zheng W, Xu Q, Zhang Y, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *J Virol*. 2020 Dec;17(1):192. doi: 10.1186/s12985-020-01463-2
- Mori Y, Yang X, Akkapaiboon P, et al. Human herpesvirus 6 variant A glycoprotein H-glycoprotein L-glycoprotein Q complex associates with human CD46. *J Virol*. 2003 Apr;77(8):4992-9. doi: 10.1128/jvi.77.8.4992-4999.2003
- Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019 Nov;10:2715. doi: 10.3389/fimmu.2019.02715

32. De Bolle L, Van Loon J, De Clercq E, Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J Med Virol*. 2005 Jan;75(1):76-85. doi: 10.1002/jmv.20240
33. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, et al. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *Infect Dis*. 2003 May;187(9):1365-76. doi: 10.1086/368172
34. Ortega-Madueno I, Garcia-Montojo M, Dominguez-Mozo MI, et al. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 Aug;9(8):e104836. doi: 10.1371/journal.pone.0104836
35. Amini R, Karampoor S, Zahednasab H, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9, and vitamin D in patients with multiple sclerosis with or without herpesvirus-6 seropositivity. *Braz Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;24(2):144-9. doi: 10.1016/j.bjid.2020.02.001
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003 Feb;53(2):189-97. doi: 10.1002/ana.10425
37. Pi KS, Bortolotti D, Sang Y, et al. Studying the Interactions of U24 from HHV-6 in Order to Further Elucidate Its Potential Role in MS. *Viruses*. 2022 Oct;14(11):2384. doi: 10.3390/v14112384
38. Biström M, Jons D, Engdahl E, et al. Epstein-Barr virus infection after adolescence and human herpesvirus 6A as risk factors for multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2021 Feb;28(2):579-86. doi: 10.1111/ene.14597
39. Maple PAC, Tanasescu R, Gran B, Constantinescu CS. A different response to cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection in UK people with multiple sclerosis (PwMS) compared to controls. *J Infect*. 2020 Mar;80(3):320-5. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.017
40. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology*. 2017 Sep;89(13):1330-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004412
41. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis—a presymptomatic case-control study. *Eur Neurol*. 2021 Sep;28(9):3072-9. doi: 10.1111/ene.14961
42. Perez-Perez S, Dominguez-Mozo MI, Garcia-Martinez MA, et al. Anti-Human Herpesvirus 6 A/B Antibodies Titers Correlate With Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Expression. *Front Immunol*. 2021 Nov;12:798003. doi: 10.3389/fimmu.2021.798003
43. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2007 May;165(10):1097-109. doi: 10.1093/aje/kwk118
44. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1111-9. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70275-3
45. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, et al. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog*. 2013 Jan;2013:194932. doi: 10.1155/2013/194932
46. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378
47. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11):1193-200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189
48. Lau LW, Cua R, Keough MB, et al. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Oct;14(10):722-9. doi: 10.1038/nrn3550
49. Leppert D, Ford J, Stabler G, et al. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain*. 1998 Dec;121 (Pt 12):2327-34. doi: 10.1093/brain/121.12.2327
50. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Jan;77(1):58-64. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3238
51. Gaetani L, Parnetti L, Calabresi P, Di Filippo M. Tracing Neurological Diseases in the Presymptomatic Phase: Insights From Neurofilament Light Chain. *Front Neurosci*. 2021 May;15:672954. doi: 10.3389/fnins.2021.672954
52. Kuhle J, Plavina T, Barro C, et al. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Nov;26(13):1691-9. doi: 10.1177/1352458519885613
53. Ziemssen T, Arnold DL, Alvarez E, et al. Prognostic Value of Serum Neurofilament Light Chain for Disease Activity and Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Results From the Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. *Front Immunol*. 2022 Mar;13:852563. doi: 10.3389/fimmu.2022.852563
54. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2024 Jan;147(1):177-85. doi: 10.1093/brain/awad374
55. Lünemann JD, Sao Aviles A, Tintore M, et al. Cytomegalovirus immune responses are associated with lower serum NfL and disability accumulation risk at multiple sclerosis onset. *Mult Scler*. 2024 Oct;30(11-12):1445-54. doi: 10.1177/13524585241274571

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

23.12.2025 / 12.03.2026 / 13.03.2026

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.

Хрулев А.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>

Ванеев И.Н. <https://orcid.org/0009-0005-7693-0452>

Уткин О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7571-525X>

Филатова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6683-7191>

Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>

Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

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

Курс на качество жизни и быстрый возврат к активности при мигрени



Азимова Ю.Э.^{1,2}

¹ООО «Университетская клиника», Москва;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва

¹Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Мигрень занимает второе место среди всех заболеваний по степени влияния на качество жизни и трудоспособность, являясь основной причиной инвалидизации среди лиц моложе 50 лет. Триптаны, длительное время остававшиеся основой терапии, направленной на купирование приступа мигрени, имеют ряд ограничений: противопоказания при сердечно-сосудистых заболеваниях, риск развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) при частом применении, а также неэффективность или непереносимость у значительной доли пациентов. Появление гепантов — антагонистов рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) — открыло новые возможности для лечения мигрени. Римегепант (Нуртекс®) является первым представителем этого класса, зарегистрированным в Российской Федерации, и единственным препаратом в мире, имеющим два показания: купирование приступов и профилактическое лечение эпизодической мигрени.

В обзоре представлены современные данные о механизмах действия, эффективности, безопасности римегепанта и его влиянии на функциональное восстановление при купировании приступа мигрени. Проведен анализ данных клинических исследований (рандомизированных контролируемых, открытых длительных, реальной клинической практики), систематических обзоров и метаанализов, посвященных применению римегепанта для купирования приступов мигрени.

Римегепант обладает двойным механизмом антагонизма к рецепторам CGRP и рецепторам амилина 1-го типа (amylin 1 receptor, AMY1), обеспечивая эффективное купирование боли и ассоциированных с мигренью симптомов у широкой популяции взрослых пациентов с мигренью. В отличие от триптанов, препарат не вызывает вазоконстрикции и не имеет сердечно-сосудистых противопоказаний. В 52-недельном исследовании безопасности не зафиксировано случаев развития ЛИГБ; частота применения препарата оставалась стабильной с тенденцией к снижению. Римегепант эффективен у пациентов с неэффективностью или непереносимостью триптанов (55,9% vs 32,7% в группе плацебо; $p < 0,0001$). Препарат обеспечивает быстрое начало действия (через 15 мин после приема), купирование наиболее дезадаптирующего симптома в течение 2 ч у 40,2% пациентов (против 29,2% в группе плацебо; $p < 0,0001$) и высокую удовлетворенность лечением (71,4% vs 52,0% для триптанов; $p < 0,001$). По данным опросника WPAI-GH, римегепант значительно снижает презентеизм (на 10,6%; $p = 0,018$) и общее нарушение работы (на 11,3%; $p = 0,021$), восстанавливая трудоспособность пациентов. Кардиобезопасность препарата подтверждена в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (частота серьезных нежелательных явлений 2,4% при FRS $\geq 10\%$ vs 2,6% в группе низкого риска).

Таким образом, римегепант является высокоэффективным и безопасным средством для купирования приступа мигрени, обладающим ключевыми преимуществами перед триптанами: отсутствием вазоконстрикции и сердечно-сосудистых противопоказаний, минимальным риском развития ЛИГБ, эффективностью у пациентов без ответа на триптаны, быстрым восстановлением трудоспособности и высокой удовлетворенностью пациентов. Препарат может рассматриваться в качестве терапии выбора в данных популяциях пациентов.

Ключевые слова: мигрень; римегепант; гепанты; CGRP; купирование приступа мигрени; лекарственно-индуцированная головная боль; презентеизм; качество жизни; кардиобезопасность.

Контакты: Юлия Эдвардовна Азимова; azimova.j@mail.ru

Для цитирования: Азимова Ю.Э. Курс на качество жизни и быстрый возврат к активности при мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):101–107. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-101-107>

A focus on quality of life and a swift return to normal activities for migraine sufferers

Azimova Yu.E.^{1,2}

¹LLC “University Clinic”, Moscow; ²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

¹39, Lyusinovskaya St., Moscow 115093, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Migraine ranks second among all conditions in terms of its impact on quality of life and work capacity, and is the leading cause of disability among people under the age of 50. Triptans, which have long been the mainstay of acute treatment, have a number of limitations: contraindications in cardiovascular disease, the risk of developing medication overuse headache (MOH) with frequent use, as well as ineffectiveness or intolerance in a significant proportion of patients. The advent of gepants — antagonists of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor — has opened up new possibilities for the treatment of migraine. Rimegepant (Nurtec®) is the first representative of this class to be registered in the Russian Federation and the only drug in the world with two indications: acute attack relief and prophylactic treatment of episodic migraine. This review presents current data on the mechanisms of action, efficacy, safety and impact on functional recovery of rimegepant in the acute treatment of migraine. An analysis was conducted of data from clinical trials (randomised controlled trials, open-label long-term trials, and

real-world clinical practice studies), systematic reviews and meta-analyses focusing on the use of rimegepant for the relief of migraine attacks. Rimegepant acts via a dual mechanism of antagonism against CGRP receptors and amylin 1 receptors (AMY1), providing effective relief of pain and associated symptoms in a broad population of adult migraine patients. Unlike triptans, the drug does not cause vasoconstriction and has no cardiovascular contraindications. In a 52-week safety study, no cases of MOH were recorded; the frequency of use remained stable with a downward trend. Rimegepant is effective in patients with triptan failure or intolerance (55.9% vs 32.7% for placebo; $p < 0.0001$). The drug provides a rapid onset of action (from 15 minutes), relief of the most debilitating symptom within 2 hours in 40.2% of patients (compared with 29.2% in the placebo group; $p < 0.0001$) and high treatment satisfaction (71.4% vs 52.0% for triptans; $p < 0.001$). According to the WPAI-GH questionnaire, rimegepant significantly reduces presenteeism (by 10.6%; $p = 0.018$) and overall work impairment (by 11.3%; $p = 0.021$), restoring patients' ability to work. The cardiovascular safety of the drug has been confirmed in a population of patients with cardiovascular risk factors (incidence of serious adverse events 2.4% in the FRS $\geq 10\%$ group vs 2.6% in the low-risk group).

Thus, rimegepant is a highly effective and safe agent for the relief of migraine attacks, offering key advantages over triptans: the absence of vasoconstriction and cardiovascular contraindications, minimal risk of developing MOH, efficacy in patients unresponsive to triptans, rapid restoration of work capacity, and high patient satisfaction. The drug may be considered the treatment of choice in these patient populations.

Keywords: migraine; rimegepant; gepants; CGRP; acute treatment; medication overuse headache; presenteeism; quality of life; cardiovascular safety.

Contact: Yulia Edvardovna Azimova; azimova.j@mail.ru

For citations: Azimova YuE. A focus on quality of life and a swift return to normal activities for migraine sufferers. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2026;18(2):101–107. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-101-107>

Мигрень занимает второе место в мире среди заболеваний, наиболее значимо нарушающих качество жизни и трудоспособность. Более того, заболевание является основной причиной нарушений трудоспособности среди людей моложе 50 лет [1, 2]. При дополнительном анализе Глобального исследования бремени заболеваний, повреждений и факторов риска (Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors study, GBD) изучался показатель времени, проведенного в приступе мигрени (time in ictal state, TIS). Важная деталь: одна пятая (20,8%) всей потери здоровья из-за цефалгий возникает по причине лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) и может быть предотвращена путем отказа от злоупотребления обезболивающими средствами [3].

Согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го издания (2018), длительность приступа мигрени без лечения составляет 4–72 ч [4]. По данным крупного эпидемиологического исследования, продолжительность атак при эпизодической мигрени составляет в среднем 38,8 ч без купирования и 12,8 ч с приемом обезболивающих средств. При хронической мигрени эти значения еще выше: 65,1 ч без лечения и 24,1 ч с приемом средств для купирования [5]. У каждого третьего человека с мигренью приступы могут длиться более суток [6]. Кроме головной боли (ГБ), которая чаще всего интенсивная, и классических сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, фото- и фонофобии) пациенты зачастую испытывают и другие нарушения, значимо влияющие на качество жизни. Большинство отмечают когнитивную дисфункцию: 90% — в продромальный период, 88% — во время ГБ, 68% — в постдромальный период. В рамках когнитивной дисфункции следует отметить нарушения внимания («туман» в голове, неспособность сконцентрироваться), нарушение исполнительных функций (трудности обработки информации, планирования и принятия решений), проблемы с памятью во всех фазах приступа, трудности подбора слов и понимания [7]. Общую слабость и выраженную утомляемость испытывают

72% пациентов, причем симптомы сохраняются длительно после приступа [8]. Больше половины пациентов (54,7%) жалуются на ощущение дурноты и неприятной легкости в голове [9]. Все эти симптомы вместе с болью вызывают несомненный дискомфорт, влияющий на повседневную активность.

Проведен целый ряд исследований, убедительно демонстрирующих экономический ущерб не только по причине абсентеизма (отсутствия на работе), но и в результате презентеизма (присутствия на рабочем месте в состоянии значимого снижения работоспособности), ассоциированных с мигренью. Одно крупное исследование было выполнено на автомобильном заводе в Турции, где работали 5916 сотрудников. Из них 45,4% отмечали наличие ГБ. Презентеизм сотрудников с частотой ГБ 10–14 дней в месяц обеспечивал 18,5% общих потерь продуктивности, а сотрудников с частотой ГБ ≥ 15 дней в месяц — 21,1% общих потерь [10]. В другом исследовании участвовали 2500 сотрудников компании Fujitsu (Япония); 85% респондентов испытывали ГБ, 84% из них никогда не обращались за лечением. Общие потери компании составили 197 млн долларов США в год (примерно 1% от общего годового фонда оплаты труда всех сотрудников) [11].

Особенно хочется подчеркнуть влияние неконтролируемой мигрени на семью. Так, в исследовании D.C. Buse и соавт. [12] показано, что 50% пациентов проводят меньше времени с близкими, чем им хотелось бы. В 34% семей пациентов с мигренью дети регулярно пропускают школу или мероприятия, так как их некому отвести. Супруги 40% людей с мигренью не верят, что ГБ может быть столь сильной. Треть семей обеспокоены финансовой безопасностью. Около трети (31%) пациентов неоправданно агрессивны к детям во время мигрени. Среди молодых женщин с хронической мигренью 21% откладывают беременность из-за опасений, связанных с постоянным приемом препаратов для купирования приступов, или боязни не справиться, при этом 3,2% вовсе отказываются от беременности из-за мигрени [12].

Триптаны: решения и проблемы

Триптаны, специфические препараты для купирования мигрени, в течение долгого времени были основным средством лечения заболевания. В контролируемых исследованиях и метаанализе показано, что триптаны эффективно купируют боль и сопутствующие симптомы [13, 14]. Тем не менее лечение триптанами имеет ряд ограничений. Так, чрезмерный прием триптанов сопряжен с риском развития ЛИГБ [15]. При этом пациенты, использовавшие как минимум два разных триптана, имели риск ЛИГБ в 2,98 раза выше, чем те, кто купировал приступы одним триптаном [16]. Показано, что ранний прием триптанов существенно повышает эффективность купирования приступа, но это может быть и причиной излишнего потребления препарата «впрок» [17]. Таким образом, рекомендации по купированию мигрени триптанами представляют баланс между необходимостью раннего приема препаратов и в то же время избеганием чрезмерного употребления. Такие во многом противоречащие друг другу цели могут приводить к некорректным паттернам применения триптанов: отсроченному приему из-за опасений побочных эффектов или желания быть уверенным в наличии мигрени, экономии и дроблению доз для купирования тяжелых приступов.

Другой проблемой, связанной с назначением триптанов, являются противопоказания к их приему в определенных субпопуляциях пациентов. Так, большинство триптанов противопоказаны пациентам старше 65 лет. Значимые сердечно-сосудистые заболевания являются противопоказанием для всех триптанов. Кроме этого, триптаны характеризуются межлекарственными взаимодействиями с препаратами, часто назначаемыми людям с мигренью: нежелательно использование золмитриптана с флувоксамином, а ризатриптана — с пропранололом [18].

Наконец, не для всех пациентов с мигренью триптаны оказываются эффективны. Так, Европейская федерация головной боли (European Headache Federation, EHF) сформулировала критерии эффективности и градации отсутствия ответа на триптаны [19]. Согласно этим критериям, купирование эффективно, если в течение 2 ч после принятия препарата и далее в течение 24 ч ГБ регрессирует от умеренной или интенсивной до легкой или отсутствия, неболевы симптомы отсутствуют или минимально выражены, нет значимых побочных эффектов препарата. Нереспондером к триптану считается пациент с отсутствием ответа на один триптан. Резистентность к триптанам — отсутствие ответа на два триптана. Рефрактерность к триптанам — нет ответа на три триптана. Наконец, если триптан противопоказан или вызывает выраженные нежелательные явления, то такая ситуация называется неприменимостью триптанов [19].

Использование триптанов в реальной клинической практике изучено в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. Во французском исследовании France-Mig участвовали 16 888 пациентов (регистр пациентов). Показано, что лишь 62,4% используют триптаны для купирования приступа. Среди причин неиспользования были неэффективность, кардиальные и другие противопоказания, возраст старше 65 лет [20]. В немецком исследовании регистра Общества мигрени и головной боли [German Migraine and Headache Society (DMKG) Headache

Registry], включившем 2284 пациента, было выявлено, что доля нереспондеров на один триптан составила 42,5%, пациентов с резистентностью к двум триптанам — 13,1%, с рефрактерностью к трем триптанам — 3,9% [21]. При анализе данных масштабного исследования CaMEO-I, включившего 14 492 человека по всему миру, выявлено, что 53,3% пациентов оценивают купирование приступов как недостаточное [22]. В связи со значимой долей пациентов с неэффективностью и/или неприменимостью триптанов, а также риском развития ЛИГБ, ассоциированным с чрезмерным приемом этих препаратов, возникла необходимость создания нового класса препаратов для этой популяции.

Римегепант: препарат для лечения мигрени с бимодальным действием

Римегепант (Нуртек[®]) относится к классу гепантов — низкомолекулярных антагонистов рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP). Связываясь с рецепторами CGRP, расположенными в тригеминоvascularной системе, римегепант блокирует проведение болевых импульсов при мигрени [23]. Важной особенностью римегепанта, отличающей его от некоторых других представителей класса, является способность блокировать не только классические рецепторы CGRP, но и рецепторы амилина 1-го типа (amylin 1 receptor, AMY1). Рецепторы AMY1 также экспрессируются в тригеминоvascularной системе и являются значимыми эффекторами CGRP. Двойной механизм антагонизма может способствовать более высокой эффективности препарата в купировании боли по сравнению с селективными антагонистами только CGRP-рецепторов [24]. В отличие от триптанов, вызывающих вазоконстрикцию через 5-HT_{1B}-рецепторы, гепанты не вызывают сужения церебральных и коронарных артерий. Хотя CGRP является мощным вазодилататором, антагонизм к его рецептору не приводит к клинически значимой констрикции сосудов, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками [25, 26]. Таким образом, механизм купирования боли у гепантов связан преимущественно с нейрональными механизмами, а не с сосудистыми эффектами.

Важнейшим свойством гепантов является низкая способность вызывать ЛИГБ. Первые доказательства были получены в экспериментальных исследованиях. Так, животным вводили уброгепант (не зарегистрирован в Российской Федерации) или суматриптан и оценивали способность препаратов купировать вызванную донатором оксида азота (нитропруссид натрия) кожную аллодинию. Оба препарата эффективно купировали проявления аллодинии. Далее повторно давались дозы гепанта и триптана. Повторное введение суматриптана привело к развитию латентной сенситизации. У животных, ранее получавших суматриптан, провокационные стимулы (донатор NO) вызывали отсроченную и генерализованную (краниальную и на подушечках лап) кожную аллодинию — феномен, моделирующий ЛИГБ. В отличие от суматриптана, повторное введение уброгепанта не вызывало развития кожной аллодинии и не индуцировало состояние латентной сенситизации. После отмывочного периода у животных, получавших уброгепант, провокационные стимулы не при-

водили к развитию аллодинии [27]. Клинические данные подтверждают гипотезу. В 52-недельном долгосрочном исследовании безопасности римегепанта, включившем 1044 пациента, купировавших приступы мигрени по необходимости и не получавших профилактического лечения, не зафиксировано случаев развития ЛИГБ [28]. Более того, в post-hoc анализе данного исследования показано, что среднесуточное число дней с мигренью снизилось с 10,9 исходно до 8,9 к 52-й неделе, а среднесуточное использование римегепанта оставалось стабильным с тенденцией к уменьшению (с 7,9 таблетки на 4–8-й неделе до 7,3 таблетки на 48–52-й неделе) [29]. На 52-й неделе 78,6% пациентов достигли 30% уменьшения, а 63,3% — 50% уменьшения числа дней с мигренью. Исследование позволяет предположить, что купирование приступов мигрени римегепантом по меньшей мере не приводит к учащению атак [27].

Сравнивая римегепант с триптанами, необходимо подчеркнуть скорость нарастания эффекта. Римегепант выпускается в форме ородиспергируемых таблеток, всасывание начинается уже в ротовой полости. Пик концентрации достигается через 1,5 ч, период полувыведения составляет 11 ч [30]. В крупном контролируемом исследовании было продемонстрировано, что римегепант 75 мг начинает действовать через 15 мин, достигая статистически значимых различий через 60 мин [31]. Важная для клиницистов информация получена в исследованиях реальной клинической практики с римегепантом. В одном из таких исследований, GAINER, проведенном в 16 центрах головной боли в Италии и включившем 103 пациента, продемонстрировано, что ранний прием (в течение первых 60 мин приступа) существенно повышает эффективность римегепанта. Купирование боли при раннем приеме достигается в 80,4% случаев [32]. В другом проспективном исследовании, CONFIDENCE, включившем 415 пациентов, показана стабильность купирования. Так, у 65% пациентов снималось по меньшей мере два приступа из трех, у 36% были полностью купированы все три приступа [33].

Важным с практической точки зрения является вопрос, эффективен ли римегепант у пациентов с отсутствием ответа на триптаны. По данным объединенного анализа трех рандомизированных клинических исследований ($n=3507$; римегепант — $n=1749$, плацебо — $n=1758$), у 35,2% пациентов в анамнезе отмечался недостаточный ответ на терапию одним триптаном, у 9,3% — двумя и более триптанами. У 64,8% в анамнезе отсутствовал недостаточный ответ на триптаны (пациенты, принимающие триптаны, — 17,0%; пациенты, ранее не получавшие триптаны, — 47,8%). Римегепант продемонстрировал эффективность в отношении купирования острого приступа мигрени у взрослых пациентов с анамнезом недостаточного ответа на один триптан или на два триптана и более, а также у пациентов, продолжающих использовать триптаны. Эффективность по сопоставимым конечным точкам (свобода от боли и наиболее беспокоящего мигрень-ассоциированного симптома через 2 ч) не зависела от числа предшествующих неэффективных попыток терапии триптанами [34]. Длительное применение римегепанта в дозе 75 мг для купирования острых приступов мигрени с частотой до одного раза в сутки было безопасным и хорошо переносилось

пациентами, ранее не принимавшими триптаны, регулярно использовавшими триптаны, а также пациентами с одним или несколькими случаями отмены триптанов в анамнезе [35]. Также прямой ответ имеется в работе М. Ashina и соавт. [36]. В рандомизированное клиническое исследование вошли 633 пациента с непереносимостью и/или неэффективностью по меньшей мере двух триптанов либо с наличием противопоказаний к приему триптанов. Доля пациентов с купированием мигрени в течение 2 ч в группе римегепанта составила 55,9%, в группе плацебо — 32,7% ($p<0,0001$). Таким образом, римегепант может быть рекомендован пациентам с неуспешным опытом использования триптанов.

Приступ мигрени представляет собой не только болевой синдром, но и широкий спектр сопутствующих симптомов, среди которых наиболее частыми и инвалидизирующими являются тошнота, фото- и фонофобия. Для пациентов именно эти симптомы, а не только интенсивность боли, часто определяют степень дезадаптации и невозможность продолжать повседневную активность. В связи с этим также проводилась оценка эффективности препарата в отношении наиболее беспокоящего симптома. В объединенном анализе четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 4895 пациентов оценивалась эффективность римегепанта 75 мг в отношении наиболее дезадаптирующего симптома. Дизайн исследований предусматривал, что пациент самостоятельно выбирал наиболее дискомфортный симптом из трех (фото-, фонофобия или тошнота) в каждом конкретном приступе, что позволяло напрямую оценить влияние препарата на наиболее значимое для пациента проявление. Результаты продемонстрировали, что через 2 ч после приема исследуемого препарата полный регресс наиболее дезадаптирующего симптома был достигнут у 40,2% пациентов, получавших римегепант, по сравнению с 29,2% в группе плацебо. Различия между группами было статистически значимым ($p<0,0001$) [35].

Удовлетворенность пациентов терапией и быстрое восстановление являются важными показателями клинической эффективности. В перекрестном исследовании, проведенном с использованием базы данных National Health and Wellness Survey (NHWS), сравнивали удовлетворенность лечением и другие пациент-ориентированные показатели у взрослых с мигренью, принимавших римегепант 75 мг ($n=105$) или пероральные триптаны ($n=1258$). Ключевым результатом исследования стала значительно более высокая удовлетворенность лечением в группе римегепанта: 71,4% пациентов, получавших римегепант, сообщили об удовлетворенности терапией, тогда как в группе триптанов этот показатель составил лишь 52,0% ($p<0,001$). В группе римегепанта наблюдалась тенденция к меньшему числу посещений отделений неотложной помощи ($1,4\pm0,6$ vs $1,8\pm1,5$) и госпитализаций ($1,2\pm0,4$ vs $1,8\pm1,3$) по сравнению с группой, получавшей триптаны [37].

Влияние лечения мигрени римегепантом на абсентеизм и презентеизм детально изучено в работе J. Wang и соавт. [38]. В исследование были включены 108 пациентов, из которых 89 получали римегепант в режиме купирования (по требованию), а 19 — в режиме профилактической терапии (каждый второй день). Оценка функцио-

нального статуса проводилась с использованием Опросника продуктивности работы и нарушения активности — общего здоровья (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire — General Health, WPAI-GH) исходно и через 4 нед терапии. Количество времени с абсентеизмом уменьшилось на 4,2% ($p=0,054$), времени с презентеизмом — на 10,6% ($p=0,018$), общее нарушение работоспособности снизилось на 11,3% ($p=0,021$), нарушение активности — на 12,3% ($p=0,0003$). Таким образом, римегепант эффективно восстанавливает трудоспособность и повседневную активность пациентов с мигренью. Наиболее значимые улучшения наблюдаются в отношении презентеизма и общего нарушения работы, что имеет прямое экономическое значение и подтверждает ценность римегепанта как средства, позволяющего пациентам сохранять функциональную активность в период лечения.

Традиционная парадигма купирования мигрени предполагает прием препарата после развития ГБ, в течение первого часа после ее начала. Однако продромальная фаза, характеризующаяся широким спектром симптомов (от когнитивных нарушений и утомляемости до фото- и фонофобии, боли в шее) может значительно нарушать функциональную активность пациентов задолго до появления ГБ. Возможность лечения на этапе продромы представляет собой инновационный терапевтический подход, который стал доступен с появлением гепантов. Первое контролируемое исследование PRODROME проведено с уброгепантом (не зарегистрирован в Российской Федерации) у пациентов, способных идентифицировать продромальные симптомы, после которых ГБ развивалась в течение 1–6 ч [39]. Прием уброгепанта в продромальной фазе снижал вероятность развития умеренной или сильной ГБ в течение 24 ч в два раза по сравнению с плацебо. Эффект сохранялся на протяжении 48 ч. С учетом низкого риска развития ЛИГБ при использовании гепантов данная схема может быть перспективна в реальной практике.

Обсуждая безопасность римегепанта, необходимо особо подчеркнуть возможность применения препарата у пациентов с кардиоваскулярными рисками, многим из которых противопоказаны триптаны и ряд нестероидных противовоспалительных препаратов. Подтверждением кардиобезопасности римегепанта стали результаты *post-hoc* анализа 52-недельного открытого исследования безопасности с участием 1800 пациентов, проведенного D. True и соавт. [40]. В рамках анализа оценивалась частота нежелательных явлений в подгруппах пациентов в зависимости от количества сердечно-сосудистых факторов риска и показателя Фрамингемской шкалы риска (Framingham Risk Score, FRS), инструмента оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий. В исследуемой популяции 28,8% пациентов имели один фактор риска, 12,1% — два и более факторов риска, а 7,0% имели оценку по FRS $\geq 10\%$, что соответствует умеренному или высокому сердечно-сосудистому риску. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была сопоставима во всех подгруппах. В частности, частота нежелательных явлений составила 2,7% у пациентов без факторов риска, 2,5% — с одним фактором риска и 2,3% — с двумя и более факторами риска. У пациентов с FRS $\geq 10\%$ частота нежелательных явлений составила 2,4%, что

не отличалось от таковой в группе с низким риском (2,6%). Ни в одной из подгрупп не было зарегистрировано случаев смерти или инфаркта миокарда. Авторы исследования заключили, что римегепант демонстрирует благоприятный профиль безопасности и переносимости у взрослых пациентов с мигренью и сердечно-сосудистыми факторами риска.

Заключение

Триптаны, долгое время являвшиеся основой терапии мигрени, эффективны у значительной доли пациентов. Однако их применение сопряжено с рядом ограничений, таких как противопоказания при сердечно-сосудистых заболеваниях, риск развития ЛИГБ при частом использовании, а также наличие значительной популяции пациентов с неэффективностью или непереносимостью триптанов. Появление гепантов, в частности римегепанта, открыло новую эру в лечении мигрени, предоставив возможность эффективной и безопасной терапии для пациентов, ранее имевших ограниченный выбор препаратов.

Римегепант, обладая двойным механизмом антагонизма к рецепторам CGRP и AMY1, обеспечивает эффективное купирование не только боли, но и широкого спектра ассоциированных с мигренью симптомов, включая наиболее дезадаптирующие из них. Ключевым преимуществом препарата является отсутствие вазоконстрикторного эффекта, что подтверждено как доклиническими исследованиями, так и при помощи нейровизуализации, что позволяет назначать римегепант пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска, которым противопоказаны триптаны. Более того, долгосрочные клинические исследования и данные реальной практики демонстрируют отсутствие развития ЛИГБ при применении римегепанта, что принципиально отличает его от триптанов и позволяет использовать препарат без опасений, связанных с хронизацией заболевания.

Эффективность римегепанта подтверждена в широкой популяции пациентов, включая тех, у кого ранее была отмечена неэффективность или непереносимость триптанов. Препарат характеризуется быстрым началом действия (через 15 мин после приема) и устойчивым эффектом, сохраняющимся до 48 ч. Особую ценность представляют данные о влиянии римегепанта на функциональное восстановление пациентов: значимое снижение презентеизма и общего нарушения работы по данным WPAI-GH, а также высокая удовлетворенность лечением (71,4%), значительно превосходящая таковую при применении триптанов.

Таким образом, римегепант представляет собой высокоэффективный и безопасный препарат для купирования приступа мигрени у широкой популяции взрослых пациентов, обладающий рядом ключевых преимуществ перед триптанами: отсутствием вазоконстрикции, хорошей переносимостью, минимальным риском развития ЛИГБ, возможностью применения у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и у пациентов с отсутствием ответа на триптаны. Доказанное влияние препарата на восстановление трудоспособности и повседневной активности, а также высокая удовлетворенность пациентов терапией подтверждают его ценность как средства, позволяющего не только купировать приступ, но и возвращать пациентов к полноценной жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019. A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Shen L, Li H, Wang K, et al. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2021, and projections to 2050: a comprehensive analysis of the global burden of disease study 2021. *Front Neurol*. 2025;16:1674946. doi: 10.3389/fneur.2025.1674946
3. Husoy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. *J Headache Pain*. 2025;26(1):227. doi: 10.1186/s10194-025-02192-z
4. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
5. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86–92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z
6. Gibbs SN, Shah S, Deshpande CG, et al. United States Patients' Perspective of Living With Migraine: Country-Specific Results From the Global "My Migraine Voice" Survey. *Headache*. 2020;60(7):1351–64. doi: 10.1111/head.13829
7. Gerstein MT, Wirth RJ, Uzumcu AA, et al. Patient-reported experiences with migraine-related cognitive symptoms: Results of the MiCOAS qualitative study. *Headache*. 2023;63(3):441–54. doi: 10.1111/head.14484
8. Stanic I, Sretenovic L. The frequency of postdromal symptoms in patients suffering from migraine. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):P117. doi: 10.1186/1129-2377-14-S1-P117
9. Patterson Gentile C, Aguirre GK, Hershey AD, Szperka CL. Symptoms associated with headache in youth. *Cephalalgia*. 2023;43(7):3331024231187162. doi: 10.1177/03331024231187162
10. Seleklir HM, Gökmen G, Alvr TM, Steiner TJ. Productivity losses attributable to headache, and their attempted recovery, in a heavy-manufacturing workforce in Turkey: implications for employers and politicians. *J Headache Pain*. 2015;16:96. doi: 10.1186/s10194-015-0579-4
11. Begasse de Dhaem O, Sakai F. Migraine in the workplace. *eNeurologicalSci*. 2022;27:100408. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100408
12. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, et al. Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;S0025-6196(16)00126-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.013
13. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl 4):221–35. doi: 10.1111/head.12601
14. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
15. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*. 2002; 59(7):1011–4. doi: 10.1212/wnl.59.7.1011
16. Nguyen JL, Munshi K, Peasah SK, et al. Trends in utilization and costs of migraine medications, 2017–2020. *J Headache Pain*. 2022;23(1):111. doi: 10.1186/s10194-022-01476-y
17. Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*. 2012;32(3):226–35. doi: 10.1177/0333102411433042
18. Осипова ВВ. Принципы эффективного применения триптанов при купировании приступа мигрени. *Медицинский совет*. 2013;(4-2):33–5. Osipova VV. Principles of effective use of triptans in stopping a migraine attack. *Medical Council*. 2013;(4-2):33–5 (In Russ.).
19. Del-Rio M, Sinclair A, Maassen van den Brink A, Reuter U. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
20. Lanteri-Minet M, Casarotto C, Bretin O, et al. Prevalence, characteristics and management of migraine patients with triptan failure in primary care: the EMR France-Mig study. *J Headache Pain*. 2025;26(1):153. doi: 10.1186/s10194-025-02086-0
21. Ruscheweyh R, Gossrau G, Dresler T, et al. Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. *J Headache Pain*. 2023;24(1):135. doi: 10.1186/s10194-023-01676-0
22. Matharu M, Katsarava Z, Buse DC, et al. Characterizing neck pain during headache among people with migraine: Multicountry results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes – International (CaMEO-I) cross-sectional study. *Headache*. 2024;64(7):750–63. doi: 10.1111/head.14753
23. De Vries T, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. 2020;211:107528. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528
24. Pan KS, Siow A, Hay DL, Walker CS. Antagonism of CGRP Signaling by Rimegepant at Two Receptors. *Front Pharmacol*. 2020;11:1240. doi: 10.3389/fphar.2020.01240
25. Chaudhry BA, Younis S, Al-Mashat H, et al. Investigation of the rimegepant effect on cerebral and extracerebral arteries during migraine attacks: a longitudinal magnetic resonance angiography study. *Brain Commun*. 2026;8(1):fcag004. doi: 10.1093/braincomms/fcag004
26. Rubio-Beltran E, Chan KY, Danser AJ, et al. Characterisation of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists ubrogepant and atogepant in human isolated coronary, cerebral and middle meningeal arteries. *Cephalalgia*. 2020;40(4):357–66. doi: 10.1177/0333102419884943
27. Navratilova E, Behraves S, Oyarzo J, et al. Ubrogepant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2020;40(9):892–902. doi: 10.1177/0333102420938652
28. L'Italien G, Popoff E, Johnston K, et al. Rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term, open-label study. *Cephalalgia Rep*. 2022;5. doi: 10.1177/25158163221075596
29. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine: a 52-week, open-label study. *Cephalalgia*. 2024;44(1):1–11.
30. Инструкция по медицинскому применению Нуртек 29.04.2025, ЛП-№(008633)-(ГП-РУ). Доступно по ссылке: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC Instructions for medical use of Nurtec, April 29, 2025, LP-No. (008633)-(GP-RU). Available at: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (In Russ.).
31. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–45. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X
32. Iannone LF, Vaghi G, Sebastianelli G, et al; Italian Headache Registry (RICe) Study Group. Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: a real-world, prospective, multicentric study (GAINER study). *J Headache Pain*. 2025;26(1):4. doi: 10.1186/s10194-024-01935-8
33. Abraham L, et al. Consistency of response to rimegepant for the acute treatment

of migraine: A population and participant-level analysis of a prospective real-world observational study (CONFIDENCE). *Cephalalgia*. 2025;45:271.

34. Lipton RB, Blumenfeld A, Jensen CM, et al. Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia*. 2023 Feb;43(2):3331024221141686. doi: 10.1177/03331024221141686

35. Ailani J, Pavlovic J, Pixton GC, Fullerton T. Rimegepant safety and patient-reported outcomes among triptan naive, triptan-using, and triptan-failure participants: subgroup analysis of an open-label, multicenter study. *Cephalalgia*. 2025

Jul;45(7):3331024251343309.

doi: 10.1177/03331024251343309

36. Ashina M, McAllister P, Gaul C, et al. Rimegepant for acute treatment of migraine in triptan-unsuitable adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2025;45(11):3331024251395298. doi: 10.1177/03331024251395298

37. Tepper SJ, Pavlovic JM, Yu S, et al. Efficacy and safety of rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine: a pooled analysis of four randomized, placebo-controlled trials. *Postgrad Med*. 2025;137(6):503-13. doi: 10.1080/00325481.2025.2518043

38. Wang J, Jiang J, Peng S, et al. Patient-reported outcomes of rimegepant for acute

and preventive treatment of migraine in China: a prospective, multicenter, real-world study.

J Headache Pain. 2025;26(1):242.

doi: 10.1186/s10194-025-02197-8

39. Dodick DW, Goadsby PJ, Schim J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet*. 2023;402(10417):2307-16. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01683-5

40. True D, Mullin K, Croop R, et al. Safety of Rimegepant in Adults with Migraine and Cardiovascular Risk Factors: Analysis of a Multicenter, Long-Term, Open-Label Study. *Pain Ther*. 2024;13(5):1203-18. doi: 10.1007/s40122-024-00626-1

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

14.01.2026 / 28.03.2026 / 29.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Сравнительный хемореактомный анализ молекул холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината



Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Сочетанное применение нейропротекторов и ноотропных препаратов с различными механизмами действия является перспективным направлением фармакотерапии снижения концентрации внимания и памяти, хронической ишемии мозга, ишемического инсульта, старческой деменции и др.

Проведено сравнительное хемореактомное исследование холина альфосцерата (ХА) и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) для выявления молекулярных механизмов синергизма этих молекул на уровне протеома и реактома человека.

Оценка выполнялась посредством анализа химических структур ХА и ЭМГПС с использованием современных методов анализа сложных данных (теорий анализа размеченных графов, метрического анализа данных, комбинаторной теории разрешимости, топологической теории анализа плохо формализованных задач), развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию.

Получены оценки общего воздействия ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека и оценки воздействия на конкретные рецепторы протеома человека, обуславливающие общие реактомные эффекты молекул. Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактом человека было проведено исследование эффектов каждой из этих молекул на 255 компонентов реактома, включающих различные сигнальные и метаболические каскады. Степень воздействия на реактом человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.). Хемореактомный анализ изученных молекул с конкретными белками-рецепторами протеома человека включил 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 белков-рецепторов, из которых активировалось 20 рецепторов и ингибировалось 47 рецепторов. Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включали каннабиноидный, опиоидный, фарнезоидный и другие рецепторы, что способствует снижению воспаления, боли, улучшает секрецию инсулина и противодействует инсулинорезистентности. Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС, оказывают вазорегуляторное, антидепрессивное, анксиолитическое, антидиабетическое и антигипоксантающее действие. Ингибирование рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС ($n=47$) соответствует противовоспалительному, нейропротекторному, противоболевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому, противоопухолевому эффектам комбинации «ХА + ЭМГПС».

Выявленные механизмы реактомного и протеомного действия ХА и ЭМГПС указывают на синергизм комбинации «ХА + ЭМГПС» в нейропротекторном и кардиопротекторном действии. Полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС, при условии одинаковости состава по действующим и вспомогательным веществам.

Ключевые слова: холиномиметики; ноотропы; нейропротекция; молекулярная фармакология; фармакоинформатика; синергизм.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Сравнительный хемореактомный анализ молекул холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):108–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-108-124>

A comparative chemoreactome analysis of choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate molecules

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.¹

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

The combined use of neuroprotective agents and nootropic drugs with different mechanisms of action represents a promising avenue in the pharmacotherapy of impaired attention and memory, chronic cerebral ischemia, ischemic stroke, senile dementia and other conditions.

A comparative chemoreactome study of choline alfoscerate (CA) and ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) was conducted to identify the molecular mechanisms underlying the synergistic effects of these molecules at the level of the human proteome and reactome.

The evaluation was carried out by analysing the chemical structures of CA and EMHPS using modern methods of complex data analysis (theories of labelled graph analysis, metric data analysis, combinatorial solvability theory, and topological theory of ill-formalized problem analysis), developed within the framework of an algebraic approach to recognition.

Estimates have been obtained of the overall effects of CA and EMHPS on human reactome cascades, as well as of their effects on specific receptors in the human proteome, which underlie the molecules' general reactome effects. To establish the overall profiles of the effects of CA and EMHPS on the human reactome, a study was conducted on the effects of each of these molecules on 255 components of the reactome, including various signaling and metabolic cascades. The degree of effect on the human reactome was more pronounced for CA (0.62 ± 0.17 u.e.) than for EMHPS (0.54 ± 0.17 u.e.). A chemoreactome analysis of the studied molecules with specific receptor proteins of the human proteome included 1,052 target proteins (receptors for various ligands: neurotransmitters, hormones, signaling metabolites, etc.). The analysis showed that significant values for activation (EC_{50}) and inhibition (IC_{50}) constants were found for 67 receptor proteins, of which 20 receptors were activated and 47 receptors were inhibited. Receptors activated to a comparable degree by CA and EMHPS included cannabinoid, opioid, farnesoid and other receptors, which help reduce inflammation and pain, improve insulin secretion and counteract insulin resistance. Receptors activated predominantly by EMHPS exert vasoregulatory, antidepressant, anxiolytic, antidiabetic and antihypoxic effects. Inhibition of proteome receptors by CA and EMHPS molecules ($n=47$) corresponds to the anti-inflammatory, neuroprotective, analgesic, insulin-regulating, vasodynamic, antithrombotic and antitumour effects of the 'CA + EMHPS' combination.

The identified mechanisms of the pharmacological and proteomic actions of CA and EMHPS indicate that the 'CA + EMHPS' combination exhibits synergistic neuroprotective and cardioprotective effects. The results obtained may be applied to any preparations whose active ingredients are CA and EMHPS, provided that the composition of active and excipient substances is identical.

Keywords: cholinomimetics; nootropics; neuroprotection; molecular pharmacology; pharmacoinformatics; synergism.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For citations: Gromova OA, Torshin IYu. A comparative chemoreactome analysis of choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):108–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-108-124>

В комплексном лечении пациентов широко используются препараты из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Например, пациентам назначаются препараты, влияющие на парасимпатическую нервную систему (код АТХ N07A и др.), в том числе препараты на основе холина альфосцерата (ХА). Также применяются препараты на основе этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС; код АТХ N07X), пирацетам, глицин, семакс (пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и другие препараты с ноотропной активностью (код АТХ N06B). Молекула ХА является действующим началом препаратов Церетон, Церепро, Глиатилин; молекула ЭМГПС — действующим началом препарата Нейрокс и др. (Медомекси, Мексигел и т. п.) [1].

При использовании препаратов на основе ХА и ЭМГПС в составе комплексной терапии цереброваскулярной патологии (ишемического инсульта, хронической ишемии головного мозга и др.) возникает вопрос о возможных механизмах синергидного эффекта, обусловленного различными фармакологическими эффектами этих молекул.

В настоящей работе представлены результаты хемореактомного исследования свойств ХА и ЭМГПС с целью установления потенциальных механизмов фармакологического синергизма этих действующих начал. Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного анализа. В рамках постгеномной парадигмы, молекула любого лекарственного средства «имитирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [2]. Совокупность имеющихся для исследуемой молекулы данных о взаимодействии с белками протеома, рассматриваемых в ходе проведения хемореактомного анализа, и позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах молекулы.

Целью настоящей работы являлось проведение сравнительного хемореактомного исследования ХА и ЭМГПС для выявления молекулярных механизмов синергизма этих молекул на уровне протеома и реактома человека. Сравнительный анализ спектра фармакологических «возможностей» ХА и ЭМГПС проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения [3–6], разрабатываемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова [6–8].

Хемоинформатика — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура — свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, сходные с исследуемой, и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре.

Особый подраздел хемоинформатики, *хемореактомный анализ*, направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, анализ профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе был проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул ХА и ЭМГПС (рис. 1).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [3–5]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков описаний объектов. В случае задачи установления молекул, химическая структура которых сходна с заданной,

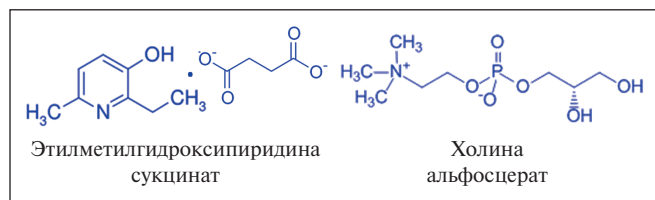


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул
Fig. 1. Chemical formulas of the molecules studied

объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф (χ -граф) — особая разновидность графа (т. е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер — связей между вершинами). Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом, не превышающим 3.

В рамках комбинаторной теории разрешимости χ -графы рассматриваются как объекты, а их инварианты (или кортежи инвариантов) — как признаковые описания объектов. В применении к хемографам практически важны *теорема о полноте кортежей инвариантов произвольного хемографа* и *теорема соответствия критерия полноты инварианта критерию разрешимости/регулярности*, основной результат которых можно записать в следующей форме:

$$\forall_{a,b \in Pr} \text{iso}(a) \neq \text{iso}(b) \Rightarrow \exists_{i \in \{1, \dots, |\chi|\}} i[i] \chi(a) \neq i[i] \chi(b), \quad (1)$$

где $Pr \subset I_n \times I_k$ — множество прецедентов графов (полученных из заданного набора молекулярных структур), I_n — множество начальных информации (вектора $\hat{\chi}$), I_k — множество конечных (финальных) информации, $\text{iso}(G)$ — метка, указывающая на принадлежность графа G к некоторому классу изоморфных графов (очевидна из описаний молекулы в базе данных химических структур) в I_k , χ — множество элементарных χ -инвариантов (фрагментов химической структуры), $\hat{\chi}$ — кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы). Если условие (1) выполнено для заданного множества χ , то χ обеспечивает разрешимость задачи над Pr и позволяет систематически исследовать все фрагменты углеродных скелетов органических молекул. Если множество Pr регулярно, т. е. не содержит двух идентичных хемографов (молекул), то множество χ устанавливается на основе стандартного подхода к вычислению характеристической функции множества информативных значений признаков $T(\alpha)$ [5] для множества χ , так что $T(\alpha)$, $\alpha \in \chi$ определяется на основе выбора элемента кортеж-инварианта (т. е. типа фрагмента углеродного скелета) с наибольшим рангом информативности α :

$$T(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{если } \exists_{a,b \in Pr} : (i[\alpha] \chi(a) \neq i[\alpha] \chi(b)) \wedge (\forall k < \alpha \Rightarrow i[k] \chi(a) = i[k] \chi(b)) \\ 0 & \text{в противном случае} \end{cases}. \quad (2)$$

Данная процедура позволяет найти такой кортеж-инвариант, который бы позволял отличать каждый хемограф (молекулу) в Pr от всех остальных. Тестирование (1, 2) проводилось на случайных выборках по 50 000 попарно различных структур молекул из базы данных PubChem [9] с использованием бинарных кортеж-инвариантов над множеством χ -цепей (цепных фрагментов химической структуры)

длины n ($n=1 \dots 7$). В результате вычислений было установлено, что при $n=7$ аккуратность различения одной молекулы от другой составила 99,4% и даже при более коротких длинах χ -цепей ($n=4,5$) достигались довольно высокие показатели аккуратности (93–97%).

С использованием полученного множества χ и метрики Хэмминга функция расстояния между хемографами d_χ над бинарными χ -инвариантами определяется следующим образом:

$$d_\chi(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{i=1}^{|\chi|} i[i] \hat{\beta}[X_1] \chi \oplus i[i] \hat{\beta}[X_2] \chi. \quad (3)$$

Данное выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами, и было использовано для решения задачи поиска молекул, структурно сходных с ХА/ЭМГПС.

Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_χ устанавливается список наиболее близких к ХА/ЭМГПС химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводится хемореактомный анализ.

Хемореактомный анализ направлен на оценку биологических активностей, и прежде всего анализ профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека. Профиль сродства необходим для последующего экспертного анализа потенциальных позитивных и негативных эффектов исследуемой молекулы. Элементами множества I_n являются вектора $\hat{\chi}$, соответствующие бинарным или численным кортеж-инвариантам хемографов, обладающих свойством локальной полноты. При этом могут использоваться не только тупиковые кортеж-инварианты, полученные в результате комбинаторного тестирования локальной полноты (1, 2), но и кортежи большей мощности (например, включающие все виды элементарных χ -инвариантов, возможные для заданного словаря меток хемографа и найденные в исследованном множестве хемографов, и т. д.). Элементами множества I_k являются вектора, соответствующие теоретико-множественным формам профилей сродства (квантильные, вероятностные, ранговые, бинарные).

После вычисления (1, 2) для каждого из свойств, для которого необходимо рассчитать значения соответствующей константы (константа связывания, константа ингибирования и др.), выбираются все сходные молекулы, для которых это свойство было измерено, и строится эмпирическая функция распределения значений константы. Представленные далее на диаграммах и в тексте оценки значений различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения, которая использовалась после соответствующей фильтрации посредством i -спектров с образованием непрерывной повсюду дифференцируемой функции и анализа модальности (т. е. числа пиков).

Определение микроэлементного состава. Для оценки биоэквивалентности различных препаратов ХА было проведено исследование профилей химических элементов препаратов Глиатилин и Церетон в трех фармацевтических формах (раствор для инъекций, капсулы, раствор для приема внутрь). Заказ делался через сайт интернет-аптеки. Анализ

образцов проводили с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой согласно методикам, изложенным в рекомендациях Р.Т. Тогузова и А.Ю. Волкова (2009) [10]. Методика детально описана в работе [11].

Вкратце, образцы упаривали при температуре 105 °С в течение 10–12 ч в сушильном шкафу. После этого проводили взвешивание на аналитических весах PerkinElmerAD-6 Autobalance (PerkinElmer, США) с точностью до 0,1 мг. Навески материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70% азотной кислоты высокой чистоты, прошедшей вторичную перегонку, затем автоклав помещали в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (СЕМ, США) обеспечивающую высокое давление и температуру кипения. После охлаждения полученных растворов в течение 60 мин от них отбирали образцы в объеме 1 мл в пластиковые сосуды и разбавляли в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Полученные растворы анализировали на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме VGPlasmaquadPQ2 TurboPlus (VG Instruments, Великобритания). Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались. Единицы измерения — микрограммы на килограмм (мкг/кг; ppb).

Результаты хемореактного исследования свойств молекул ХА и ЭМГПС

Результаты проведенного нами хемореактного анализа эффектов молекул ХА и ЭМГПС целесообразно представить в виде двух основных блоков: 1) общее воздействие на каскады реактома человека; 2) воздействие на конкретные рецепторы протеома человека, которые и обуславливают общие реактозные эффекты молекул.

Общее воздействие ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека

Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактоме человека было проведено исследование эффектов каждой из молекул на 255 компонентов реактома, включающих различные сигнальные и метаболические каскады.

Анализ воздействий ХА и ЭМГПС на реактоме человека позволил дифференцировать каскады реактома по отношению к этим двум молекулам (рис. 2, 3). Сопоставимые эффекты ХА и ЭМГПС были выявлены для общего воздействия на адренорецепторы, метаболизм липидов (метаболизм жирных кислот, биосинтез холестерина, метаболизм стероидов), сенсорное восприятие вкуса, биосинтез простагландинов/тромбоксанов и обмен O_2/CO_2 в эритроцитах (см. рис. 2, а). На рис. 2, б–г приведены компоненты реактома, на которые ХА и ЭМГПС оказывали дифференцированное действие.

Преимущественные эффекты реактозного воздействия ХА, по сравнению с ЭМГПС, включали воздействие на внутриклеточную передачу сигналов (включая гистаминовые рецепторы, систему сердечной проводимости, сокращение гладких мышц, синтез фосфатидилхолина, клеточную реакцию на стресс), процессы деления клеток (фаза G1 деления клетки — переход G1/S, комплекс репликации-транскрипции, биосинтез нуклеотидов, метаболизм бел-

ков), пути проникновения вирусной инфекции в клетку, клиринг нейротрансмиттеров, общий путь образования фибринового сгустка.

Преимущественные эффекты ЭМГПС включают воздействие на молекулы, синтезируемые в каскаде арахидоновой кислоты (рецепторы эйкозаноидов, рецепторы лейкотриенов), гомеостаз тромбоцитов, выведение серотонина из синаптической щели, метаболизм витаминов и кофакторов, биосинтез глицерофосфолипидов. В целом, степень воздействия на реактоме человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.; см. рис. 3).

Описанные выше результаты более наглядно представлены на двумерной диаграмме (рис. 4). Преимущественным эффектам ХА соответствуют точки, находящиеся в горизонтальном кластере, а преимущественным эффектам ЭМГПС — в вертикальном. Все остальные точки соответствуют сопоставимой степени воздействия обеих молекул на реактоме.

Очевидно, что диаграммы на рис. 2–4 представляют наиболее общую картину воздействия ХА и ЭМГПС на реактоме человека. Для более детального описания молекулярных механизмов реализации синергизма ХА и ЭМГПС необходимо перейти к рассмотрению воздействия каждой из молекул на конкретные белки-рецепторы протеома человека.

Воздействие ХА и ЭМГПС на конкретные белки-рецепторы

Хемореактное исследование взаимодействий изученных молекул с конкретными белками-рецепторами протеома человека включило 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 рецепторов. Установленные взаимодействия ХА и ЭМГПС с белками-рецепторами разделены на две большие группы — активируемые рецепторы (20 белков-рецепторов; рис. 5) и ингибируемые рецепторы (47 белков-рецепторов).

Активация рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС

Для анализа реактозного синергизма между ХА и ЭМГПС целесообразно разделить активируемые рецепторы на три группы: а) рецепторы, которые в одинаковой степени активируются ХА и ЭМГПС (близкие значения констант EC_{50} , синергизм очевиден); б) рецепторы, активируемые преимущественно ХА (значения констант EC_{50} меньше для ХА; синергизм с точки зрения того, что ХА дополняет эффекты ЭМГПС); в) рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС (значения EC_{50} меньше для ЭМГПС, т. е. ЭМГПС дополняет эффекты ХА). Такое разделение позволяет более наглядно описать вклад каждой из молекул в синергидные свойства комбинации действующих начал «ХА + ЭМГПС».

Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включали каннабиноидный, опиоидный, фарнезоидный и другие рецепторы. В целом, эти рецепторы способствуют снижению воспаления, боли, улучшают секрецию инсулина и противодействуют формированию инсулинорезистентности.

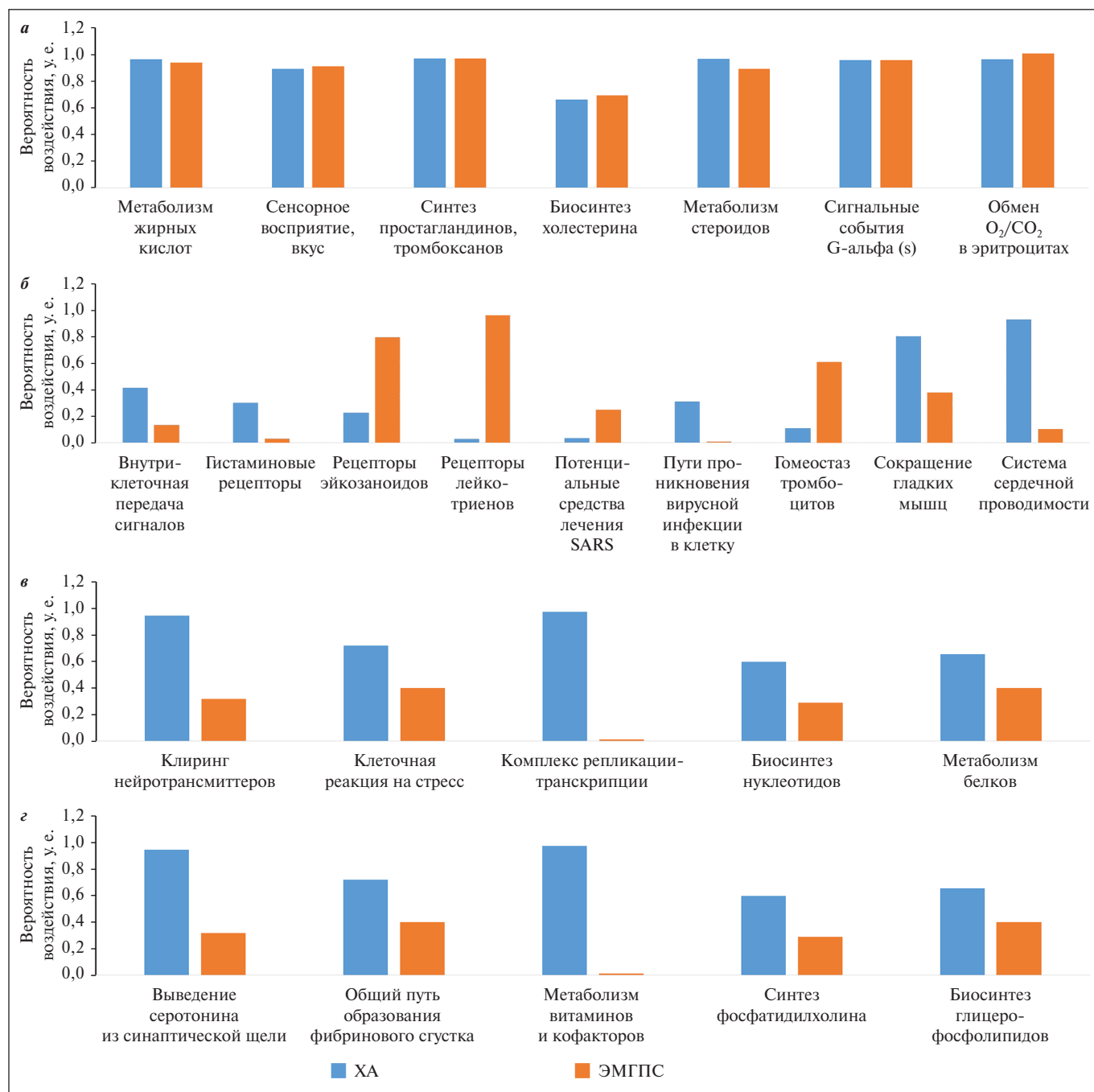


Рис. 2. Оценки вероятностей воздействия исследованных молекул на различные каскады реактома человека.

а — каскады реактома, на которые оказывает сопоставимое действие ХА и ЭМГПС;

б–г — каскады реактома с существенно различными эффектами ХА и ЭМГПС

Fig. 2. Probability estimates of the effects of the molecules studied on various human reactome cascades.

a — reactome cascades on which CA and EMHPS have comparable effects;

б–г — reactome cascades with significantly different effects of CA and EMHPS

Каннабиноидный CB2 рецептор (ген CNR2; EC₅₀: ХА — 158 нМ, ЭМГПС — 197 нМ) участвует в регуляции иммунного ответа, воспаления, передачи болевых сигналов и в гомеостазе костной ткани. Селективные агонисты «включают» рецептор для противодействия хроническому воспалению (HU-308 — высокоселективный агонист, исследуется для лечения рассеянного склероза и остеопороза;

JWH-133 — показал эффективность в снижении нейровоспаления и защите нейронов при болезнях Альцгеймера и Паркинсона; GW405833 — исследовался как средство для лечения невропатической боли) [12].

Опиоидный рецептор каппа (ген OPRK; EC₅₀: ХА — 129 нМ, ЭМГПС — 189 нМ) — рецептор, сопряженный с G-белком, играет роль в регуляции боли, настроения

и мотивации. Широко представлен в центральной нервной системе (кора головного мозга, гипоталамус, таламус, спинной мозг) и в клетках иммунной системы. Эндogenous ли-

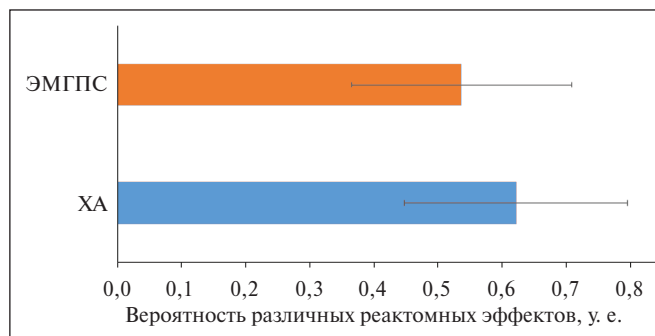


Рис. 3. Средняя оценка вероятностей различных реактозных эффектов. Для каждой из молекул было проведено усреднение по всем изученным каскадам реактома

Fig. 3. Average probability estimates for various reactome effects. For each molecule, the values were averaged across all studied reactome cascades

ганды динорфины — опиоидные пептиды, участвующие в реакциях на стресс. К природным агонистам относится сальвинорин А из шалфея. Активация OPRK вызывает эффекты, которые часто называют «анти-наградой», так как они во многом противоположны действию мю-опиоидных рецепторов, поскольку активация OPRK снижает выброс дофамина в мезолимбическом пути, что объясняет подавление системы вознаграждения. Оказывает мощное обезболивающее действие, особенно при висцеральной и воспалительной боли. Агонисты OPRK (например, дифеликефалин) разрабатываются для лечения хронического зуда и боли, так как они не вызывают эйфории или остановки дыхания [13].

Фарнезоидный X-рецептор желчных кислот (ген *NR1H4*; EC_{50} : XA — 249 nM, ЭМГПС — 344 nM) служит сенсором уровня желчных кислот: при их избытке он активируется и подавляет их биосинтез через индукцию SHP и FGF19, одновременно стимулируя экспорт желчных кислот из клеток печени через транспортеры ABCB11/BSEP. Регулирует уровень триглицеридов, чувствительность к инсулину и глюконеогенез, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах и в эпителиоцитах кишечника, так что его активация молекулами XA и ЭМГПС

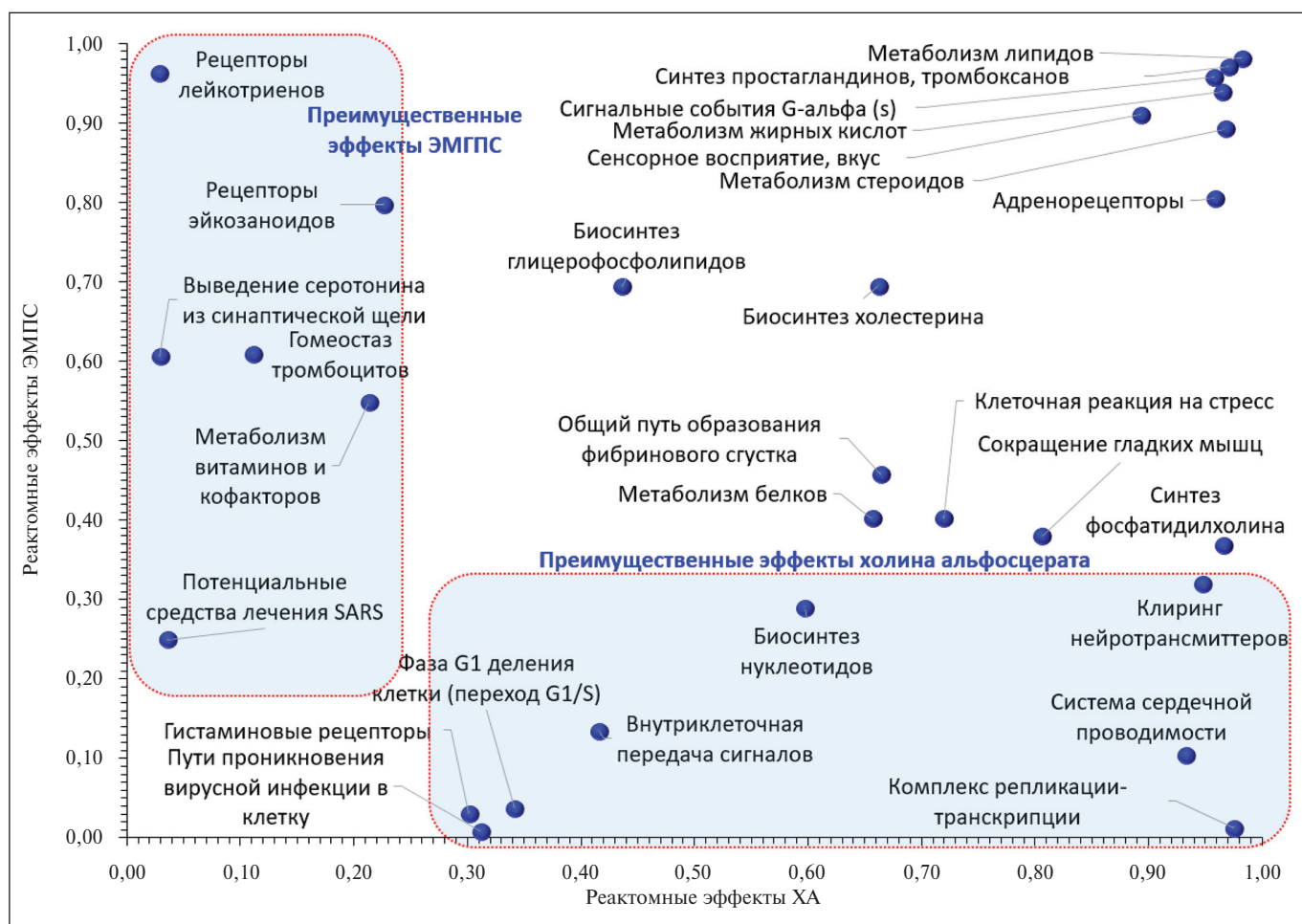


Рис. 4. Кластерный анализ вероятностей различных реактозных эффектов ХА и ЭМГПС.

По осям отложены вероятности эффектов, полученные в результате проведения хемореактозного анализа

Fig. 4. Cluster analysis of the probabilities of various reactome effects of CA and EMGPC.

The axes plot the probabilities of effects obtained as a result of the chemoreactome analysis

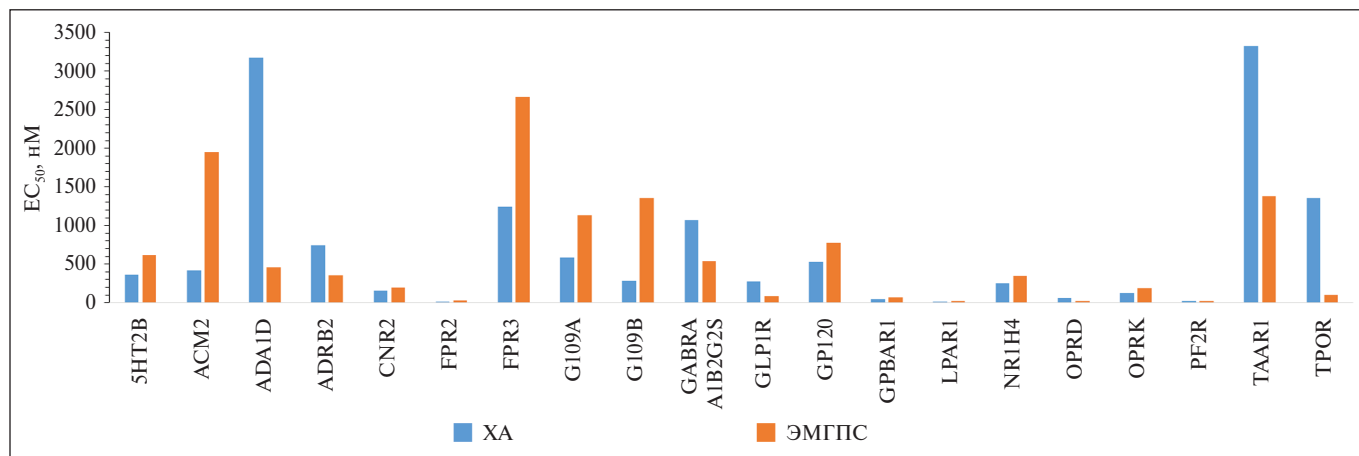


Рис. 5. Хемореактомный анализ взаимодействия ХА и ЭМГПС с конкретными рецепторами: активация рецепторов. 5HT2B – серотониновый рецептор 5-HT_{2B}; ACM2 – мускариновый рецептор M₂; ADA1D – альфа-1D-адренорецептор; ADRB2 – бета-2-адренорецептор; CNR2 – каннабиноидный CB2-рецептор; FPR2 – формил-пептидный рецептор 2; FPR3 – формил-пептидный рецептор 3; G109A – рецептор никотиновой кислоты (ниацина) 1; G109B – рецептор гидроксикарбоновых кислот 3; GABRA A1B2G2S – ГАМК-A рецептор $\alpha 1\beta 2\gamma 2S$; GLP1R – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; GP120 – рецептор свободных жирных кислот 4 (FFA4, GPR120); GPBAR1 – рецептор, который активируется желчными кислотами; LPAR1 – рецептор лизофосфатидной кислоты 1; NR1H4 – фарнезоидный X-рецептор желчных кислот; OPRD – дельта-опиоидный рецептор; OPRK – опиоидный рецептор kappa; PF2R – рецептор простагландина FP; TAAR1 – амин-ассоциированный рецептор 1; TPOR – рецептор тромбопоэтина

Fig. 5. Chemoreactome analysis of the interaction of CA and EMHPS with specific receptors: receptor activation

соответствует противовоспалительному и антисклеротическому действию [14].

Рецептор, который активируется желчными кислотами (ген *GPBAR1*; EC₅₀: ХА – 47 нМ, ЭМГПС – 66 нМ), будучи активирован в L-клетках кишечника, стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), что улучшает секрецию инсулина и чувствительность к нему. В бурой жировой ткани и в скелетных мышцах рецептор повышает энергетические затраты, способствуя борьбе с ожирением. Подавляет функции макрофагов и моноцитов, ингибируя провоспалительный сигнальный путь NF-κB и снижая выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина 6). В холангиоцитах желчных протоков способствует формированию «бикарбонатного зонтика», который защищает клетки от токсического воздействия желчных кислот. В почках участвует в водно-солевом обмене, регулируя экспрессию аквапорина 2 (AQP2) через сигнальный путь cAMP–PKA [15]. Таким образом, комбинация «ХА + ЭМГПС» способствует улучшению состояния желчи, защите желчных протоков, нормализации солевого обмена и улучшению чувствительности к инсулину.

Рецепторы, активируемые преимущественно ХА, включали серотониновый, мускариновый, формил-пептидный и рецептор ниацина. Активация перечисленных рецепторов молекулами ХА соответствует усилению противовоспалительного, кардио- и нейропротекторного, противовоспалительного и антидиабетического действия.

Серотониновый рецептор 5-HT_{2B} (ген *5HT2B*; EC₅₀: ХА – 367 нМ, ЭМГПС – 616 нМ) – белок-рецептор серотонина 2В человека, сопряженный с G-белком. Необходим для нормального развития эмбрионального сердца, а у взрослых регулирует структуру клапанов и пролиферацию кардиомиоцитов. В желудочно-кишечном тракте регу-

лирует сокращение гладких мышц и пролиферацию клеток Кахалы (так называемых «пейсмейкеров» кишечника). В центральной нервной системе (ЦНС) участвует в регуляции импульсивного поведения, сна и восприятия боли [16]. Таким образом, положительное воздействие на качество сна в большей степени характерно для ХА.

Активация мускаринового рецептора M₂ (ген *ACM2*; EC₅₀: ХА – 416 нМ, ЭМГПС – 1948 нМ) ацетилхолином вызывает конформационные изменения, которые запускают передачу сигналов через ингибирующие G-белки (G_i/G_o), приводя к подавлению активности аденилатциклазы и к снижению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках. В сердечно-сосудистой системе рецептор M₂ играет критическую роль в регуляции сердечного ритма. Его активация парасимпатической нервной системой замедляет частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект) и снижает скорость проведения импульса в атриовентрикулярном узле. В ЦНС рецепторы участвуют в модуляции высвобождения нейромедиаторов, в том числе действуя как ауторецепторы (ингибируют выброс ацетилхолина), влияя на возбудимость нейронов и на когнитивные процессы. Рецептор M₂ – таргетный белок для различных лекарственных средств, включая антихолинолитики (например, атропин) и аллостерические модуляторы активности холиноцепторов [17].

Формил-пептидный рецептор 2 (ген *FPR2*; EC₅₀: ХА – 12 нМ, ЭМГПС – 31 нМ) является белком-регулятором воспалительных процессов, в зависимости от типа лиганда рецептор может либо усиливать воспаление (противовоспалительный эффект), либо способствовать его разрешению (про-разрешающий эффект, англ. pro-resolving). В частности, детектирует N-формилированные пептиды (PAMP), происходящие от бактерий или митохондрий, что

запускает хемотаксис лейкоцитов к очагу инфекции. Служит высокоаффинным рецептором для липоксина A4 (LXA4), который подавляет миграцию нейтрофилов и способствует заживлению тканей. Из-за своей роли в «выключении» воспаления FPR2 рассматривается как перспективная мишень для лечения хронических воспалительных заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит), сердечно-сосудистых патологий (атеросклероз, сердечная недостаточность), нейродегенеративных расстройств. Агонисты FPR2 (ларупресолимод, резуфоримод, соединение АСТ-389949) — про-разрешающие лиганды, которые не блокируют собственно иммунный ответ (как стероиды), а активно стимулируют завершение воспалительной фазы и регенерацию тканей [18].

Рецептор 1 никотиновой кислоты (ниацина) (ген *G109A*; EC₅₀: XA — 588 нМ, ЭМГПС — 1131 нМ) — основной рецептор для различных форм витамина PP и бутират-аниона. Относится к семейству G-белок-сопряженных рецепторов, активация которого в жировой ткани подавляет расщепление жиров (липолиз), что приводит к снижению уровня свободных жирных кислот в плазме. Преимущественно экспрессируется в адипоцитах, макрофагах, нейтрофилах и является таргетным белком лекарств, снижающих уровень холестерина и липидов. Обладает противовоспалительным эффектом и может действовать как супрессор опухолей, особенно в толстой кишке [19]. Самое известное применение активаторов GPR109A — это использование ниацина для коррекции дислипидемии. Частичная активация GPR109A посредством XA может снижать нейровоспаление. Рецептор также осуществляет связь с микрофлорой кишечника: бактерии в кишечнике расщепляют клетчатку и производят бутират-анион (масляная кислота), который активирует GPR109A на поверхности эпителия кишечника и иммунных клеток, оказывая противовоспалительный эффект [19].

Рецептор гидроксикарбоновых кислот 3 (ген *G109B*; EC₅₀: XA — 281 нМ, ЭМГПС — 1358 нМ), активируемый XA, подавляет липолиз (расщепление жиров) в жировой ткани, что снижает уровень свободных жирных кислот в плазме [20].

Активация молекулой XA **рецептора свободных жирных кислот 4** (FFA4, GPR120; ген *GPI20*; EC₅₀: XA — 532 нМ, ЭМГПС — 776 нМ) приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция и важна для реализации противовоспалительных эффектов. Высокая экспрессия наблюдается в кишечнике (L-клетки), жировой ткани, макрофагах и в поджелудочной железе. В кишечнике FFA4 распознает жиры из пищи и дает сигнал L-клеткам выбросить ГПП-1 (гормон «сытости»). Это тот же путь, на который воздействуют препараты инкретинов (Оземпик и др.), но через активацию эндогенной секреции гормона ГПП-1, который способствует высвобождению инсулина, повышает чувствительность к инсулину и регулирует жировой обмен. Активация белка FFA4 посредством XA в макрофагах может подавлять воспалительные каскады, активированные толл-рецепторами и фактором некроза опухоли α [21].

Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС, включают адренорецепторы, ГАМК-рецептор, опиоидный и амин-связывающий рецепторы, ГПП-1 и тромбопоэтин. Активация этих рецепторов молекулой ЭМГПС вносит вазорегуляторный, антидепрессивный, анксиолитический,

антидиабетический и антигипоксанта́ный вклады в синергизм с XA. Напомним хорошо известный факт: под влиянием препаратов на основе ЭМГПС усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств [22].

Активация **альфа-1D-адренорецептора** (ген *ADA1D*; EC₅₀: XA — 3172 нМ, ЭМГПС — 461 нМ) и **бета-2-адренорецептора** (ген *ADRB2*; EC₅₀: XA — 745 нМ, ЭМГПС — 355 нМ) запускает сигнальные каскады через G-белки (Gq/11), участвует в регуляции системного артериального давления через сокращение гладких мышц сосудов [23], что важно для нормализации абnormally сниженного артериального давления.

Активация **ГАМК-A рецептора $\alpha 1\beta 2\gamma 2S$** (ген *GABRA1B2G2S*; EC₅₀: XA — 1067 нМ, ЭМГПС — 538 нМ), основного подтипа ионотропного рецептора ГАМК в ЦНС, открывает канал для ионов хлора, вызывая гиперполяризацию мембраны и подавляя возбудимость нейронов [24].

Активация **дельта-опиоидного рецептора** (ген *OPRD*; EC₅₀: XA — 58 нМ, ЭМГПС — 24 нМ) влияет на регуляцию настроения, проявляя антидепрессивные и анксиолитические эффекты.

Активация **амин-ассоциированного рецептора 1** (ген *TAAR1*; EC₅₀: XA — 3327 нМ, ЭМГПС — 1382 нМ) снижает чрезмерную активность дофаминовых нейронов, что делает данный белок «предохранителем», предотвращающим гипердофаминергические состояния. Агонисты TAAR1, в том числе ЭМГПС, могут проявлять некоторые эффекты антипсихотиков, также снижая тягу к наркотикам и к алкоголю в эксперименте [25].

Рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (ген *GLP1R*; EC₅₀: XA — 274 нМ, ЭМГПС — 85 нМ), связанный с G-белком, опосредует эффекты ГПП-1, связывание которого приводит к активации аденилатциклазы и повышению внутриклеточного уровня цАМФ, также играя роль в регуляции секреции инсулина в ответ на ГПП-1 и в противодействии ожирению [26].

Рецептор тромбопоэтина (ген *TPOR*; EC₅₀: XA — 1357 нМ, ЭМГПС — 97 нМ) — ключевой регулятор кровотообразования: стимулирует обновление гемопоэтических стволовых клеток, дифференцировку мегакариоцитов и последующее образование тромбоцитов. После связывания с тромбопоэтином активирует каскад JAK2/STAT, сигнальные пути PI3K и MAPK. Агонисты рецептора (эльтромбопаг, аватромбопаг и др.) используются для лечения хронической иммунной тромбоцитопении и апластической анемии [27]. Активация TPOR молекулой ЭМГПС соответствует антигипоксанта́ному эффекту.

Ингибирование рецепторов протеома

Число рецепторов, ингибируемых XA и/или ЭМГПС (n=47; рис. 6), почти в 2,5 раза превышает число рассмотренных выше активируемых рецепторов (n=20; см. рис. 5). Поэтому представляется важным рассмотреть реакто́мный синергизм между XA и ЭМГПС с точки зрения воздействия на различные патофизиологические процессы. Ингибируя описанные ниже рецепторы, XA/ЭМГПС могут приводить к противовоспалительному, нейропротекторному, противоболевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому, противоопухолевому эффектам.

Противовоспалительные эффекты ХА и ЭМГПС

Большая часть приведенных на рис. 6 белков-рецепторов так или иначе связаны с **регуляцией процессов воспаления**. В основном «провоспалительные» рецепторы связаны с регуляцией хемотаксиса лейкоцитов к очагу воспаления. ХА и ЭМГПС, ингибируя процессы провоспалительного хемотаксиса через рассматриваемые рецепторы, могут проявлять противовоспалительный эффект.

Рецептор анафилатоксина С3а (ген *C3AR*) активируется фрагментом С3а, который образуется при активации системы комплемента. Данный рецептор стимулирует хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов к очагу воспаления, вызывает высвобождение ферментов из гранул гистамина в тучных клетках, участвует в продукции супероксид-анионов и регуляции воспалительных каскадов [28]. По результатам анализа, может ингибироваться и ХА, и ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 626 нМ, ЭМГПС – 405 нМ).

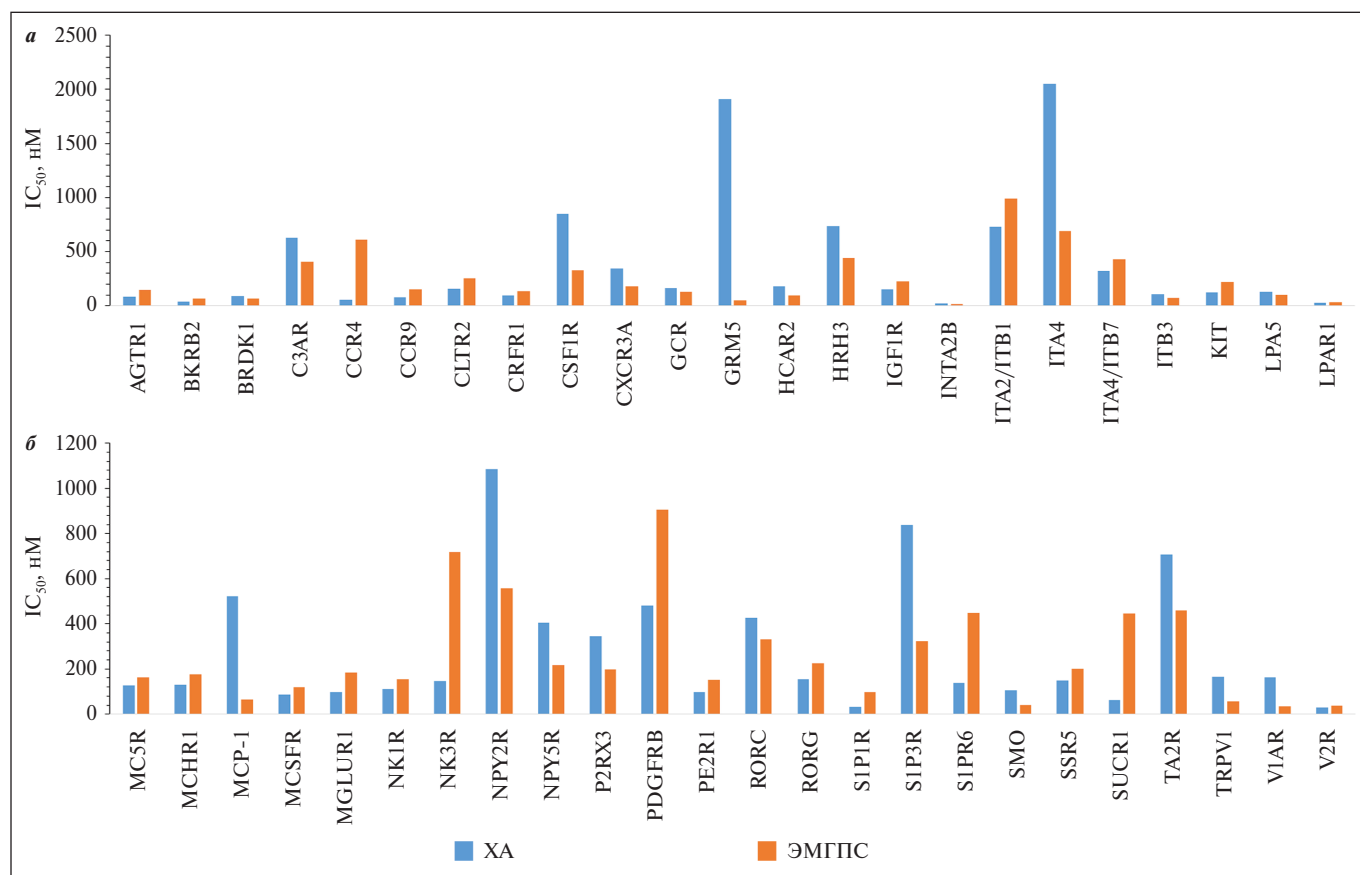


Рис. 6. Хемореактомный анализ взаимодействия ХА и ЭМГПС с конкретными рецепторами: ингибирование рецепторов (а, б). AGTR1 – рецептор 1 ангиотензина; BKRB2 – рецептор 2 брадикинина; BRDK1 – рецептор брадикинина B1; C3AR – рецептор анафилатоксина С3а; CCR4 – рецептор хемокинов CCR4; CCR9 – рецептор хемокинов CCR9; CLTR2 – цистениловый рецептор CysLT2; CRFR1 – рецептор 1 кортикотропин-высвобождающего фактора; CSF1R – рецептор 1 фактора, стимулирующего образование колоний макрофагов; CXCR3A – рецептор хемокинов CXCR3A; GCR – рецептор глюкокортикоидов человека; GRM5 – метаботропный глутаматный рецептор mGluR5; HCAR2 – рецептор 2 гидроксикарбоновых кислот; HRH3 – гистаминовый рецептор H3; IGF1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R); INTA2B – интегрин альфа-IIb/бета-3 (гликопротеин IIb/IIIa или GPIIb/IIIa); ITA2/ITB1 – рецептор интегринов альфа-4-бета-7; ITA4 – интегрин альфа-4; ITA4/ITB7 – вытеснение [125I] эхистатина из рецептора интегринов альфаV-бета-3; ITB3 – интегрин бета-3; KIT – рецепторная тирозинкиназа c-Kit (CD117); LPA5 – рецептор лизофосфатидной кислоты 5 (LPA5); LPAR1 – рецептор лизофосфатидной кислоты 1 (LPAR1); MC5R – рецептор меланокортина 5; MCHR1 – рецептор меланинконцентрирующего гормона 1; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1); MCSFR – рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов; MGLUR1 – метаботропный глутаматный рецептор 1 (mGluR1); NK1R – рецептор нейрокина NK1; NK3R – рецептор 3 нейрокина B; NPY2R – рецептор NPY2 нейропептида Y; NPY5R – рецептор NPY5 нейропептида Y; P2RX3 – пуриноцептор P2X3; PDGFRB – PDGF-рецептор бета; PE2R1 – рецептор 1 простагландина E2; RORC – RAR-связанный орфанный рецептор C (RORC); RORG – ядерный рецептор ROR-гамма; S1P1R – рецептор сфингозин-1-фосфата 1; S1P3R – рецептор сфингозин-1-фосфата 3; S1P6 – рецептор сфингозин-1-фосфата 6; SMO – белок SMO каскада SHH; SSR5 – рецептор соматостатина 5; SUCR1 – рецептор сукцината (янтарной кислоты); TA2R – простагландин рецептор TP; TRPV1 – ванилоидный рецептор; V1AR – рецептор вазопрессина V1a; V2R – рецептор вазопрессина V2

Fig. 6. Chemoreactome analysis of the interaction of CA and EMHPS with specific receptors: receptor inhibition

Хемореактомный анализ показал, что ХА и ЭМГПС могут ингибировать рецепторы СС-хемокинов, тем самым снижая инфильтрацию провоспалительных клеток в ткани.

Рецептор хемокинов CCR4 (ген *CCR4*) играет ключевую роль в направленной миграции (хемотаксисе) лейкоцитов к очагам воспаления. Гиперэкспрессия CCR4 связана с аллергическими заболеваниями (астма, атопический дерматит) и с развитием злокачественных новообразований [29]. Рецептор CCR4 ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} = 58 нМ), в меньшей степени ЭМГПС (IC_{50} = 612 нМ).

Рецептор хемокинов CCR9 (ген *CCR9*) направляет перемещение Т-лимфоцитов в слизистые оболочки в процессе воспаления. Гиперэкспрессия CCR9 связана с болезнью Крона, язвенным колитом, ревматоидным артритом и острым гепатитом, опухолевыми заболеваниями [30]. Рецептор CCR9 ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА — 80 нМ, ЭМГПС — 154 нМ).

Моноцитарный хемотаксический белок MCP-1 (ген *MCP-1*) — фактор хемотаксиса, привлекающий моноциты и базофилы (но не нейтрофилы или эозинофилы), который усиливает противоопухолевую активность моноцитов. Участвует в патогенезе заболеваний, характеризующихся моноцитарной инфильтрацией, таких как псориаз, ревматоидный артрит и атеросклероз [31]. MCP-1 ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА — 521 нМ, ЭМГПС — 64 нМ).

Рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов (ген *MCSFR*) экспрессируется преимущественно на клетках миелоидного ряда (моноцитах, макрофагах, остеокластах и микроглии) и управляет их жизненным циклом. Стимулирует превращение стволовых клеток в зрелые моноциты и макрофаги, также играя роль в развитии остеокластов (клетки кости, ответственные за резорбцию кости). Участвует в патогенезе болезни Альцгеймера, лейкоэнцефалопатии, ревматоидного артрита и других костных патологий. Блокатор рецептора пексидартиниб используется для лечения теносиновидной гигантоклеточной опухоли [32]. По результатам анализа, MCSFR может ингибироваться и ХА, и ЭМГПС (IC_{50} : ХА — 85 нМ, ЭМГПС — 120 нМ).

Цистеиниловый рецептор CysLT2 (ген *CLTR2*) активируется цистеиниловыми лейкотриенами (LTC₄, LTD₄ и LTE₄), которые являются мощными медиаторами воспаления. Передает сигнал через G-белок Gq/11, активируя систему вторичных мессенджеров «фосфатидилинозитол — кальций», участвуя в сокращении гладких мышц сосудов, играет важную роль в развитии аллергических реакций, астмы и воспаления. Напрямую связывает керамиды (C16:0 и C20:0), что активирует инфламмосомы и способствует развитию атеросклероза [33]. Умеренное ингибирование этого рецептора молекулами ХА и ЭМГПС (IC_{50} : ХА — 155 нМ, ЭМГПС — 253 нМ) может быть полезно для защиты мозга при ишемическом инсульте, уменьшения воспаления микроглии и лечения сердечно-сосудистых нарушений.

Избыточная активность *RAR-связанного орфанного рецептора С* (ген *RORC*) связана с развитием псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и болезни Крона. Рецептор также исследуется как таргетный белок для иммунотерапии рака, так как он влияет на опухолевое ми-

кроокружение и выживаемость иммунных клеток. Ингибиторы RORC разрабатываются для лечения аутоиммунных заболеваний путем подавления активности Th17-клеток [34]. Рецептор RORC может ингибироваться обеими изученными молекулами (IC_{50} : ХА — 427 нМ, ЭМГПС — 330 нМ).

Интегрины $\alpha 4$ и $\beta 7$ (гены *ITA4* и *ITB7*) взаимодействуют с образованием гетеродимерного рецептора интегрин $\alpha 4 \beta 7$ (LPAM-1). Этот интегрин работает как «адресная система» для лимфоцитов, направляя их в ткани кишечника. Поскольку интегрин $\alpha 4 \beta 7$ отвечает за «прилипание» лимфоцитов к стенкам сосудов кишечника, его блокировка позволяет буквально «выключить» приток воспалительных клеток в желудочно-кишечном тракте, не затрагивая при этом остальную иммунную систему. Например, препарат ведолизумаб блокирует интегрин $\alpha 4 \beta 7$ для лечения язвенного колита и болезни Крона [35]. Интегрин $\alpha 4 \beta 7$ может ингибироваться обеими исследованными молекулами (IC_{50} : ХА — 322 нМ, ЭМГПС — 429 нМ).

Рецептор сфингозин-1-фосфата 1 (ген *S1P1R*) участвует в направлении хемотаксиса лимфоцитов и других лейкоцитов. S1P1 является ключевым «переключателем» для выхода Т- и В-лимфоцитов из вторичных лимфоидных органов (лимфатических узлов) в кровь и в лимфу, так как эти клетки перемещаются по градиенту концентрации сфингозин-1-фосфата (S1P). Используемые в терапии рассеянного склероза модуляторы S1P-рецепторов (финголимод, сипонимод, озанимод) заставляют S1P1 интернализироваться (уходить внутрь клетки), что «запирает» лимфоциты в лимфатических узлах. Это не дает агрессивным иммунным клеткам попасть в мозг и атаковать нервную ткань. Исследуется роль ингибиторов рецептора в терапии болезни Альцгеймера, атеросклероза и подавлении «цитокинового шторма» при вирусных нейроинфекциях [36]. Рецептор S1P1R ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА — 32 нМ, ЭМГПС — 97 нМ).

Рецептор сфингозин-1-фосфата 6 (ген *S1PR6*) экспрессируется преимущественно в лимфоидных и гемопоэтических тканях (селезенка, лимфатические узлы, тимус, костный мозг), а также в легких. Участвует в передаче сигналов в лимфоцитах и дендритных клетках, регулируя миграцию иммунных клеток и процессы их созревания. Антагонисты S1PR4 ингибируют миграцию нейтрофилов и секрецию провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин 17) [37]. Рецептор S1PR6 ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА — 139 нМ, ЭМГПС — 449 нМ).

Нейропротекция посредством ХА и ЭМГПС

Нейропротекторные эффекты изученных молекул связаны, в частности, с ингибированием рецепторов глутамата и ряда нейропептидов.

Метаботропный глутаматный рецептор mGluR1 (ген *MGLUR1*) является G-белковым рецептором глутамата. Связывание лиганда вызывает конформационное изменение, которое запускает передачу сигналов через гуаниннуклеотид-связывающие белки (G-белки) и модулирует активность нижестоящих эффекторов (кальций, фосфатидилинозитол). Ингибирование этого рецептора (в том числе посредством исследованных молекул; IC_{50} : ХА — 96 нМ, ЭМГПС — 185 нМ) тормозит эксайтотоксические эффекты глутамата [38].

Метаботропный глутаматный рецептор mGluR5 (ген *GRM5*) активирует систему вторичных мессенджеров «фосфатидилинозитол — кальций» через $G\alpha q/11$ -белки. Регулирует синаптическую пластичность, участвует в процессах обучения, памяти и когнитивных функциях. Рецептор рассматривается как важная мишень для разработки лекарств против депрессии и нейродегенеративных заболеваний. Селективные антагонисты рецептора проходят клинические испытания для лечения дискинезии при болезни Паркинсона, как потенциальные средства против большого депрессивного расстройства и шизофрении, анксиолитики. Антагонисты mGluR5 также снижают тягу к веществам, вызывающим химическую зависимость (никотин, алкоголь и др.) [39]. Рецептор mGluR5 ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА — 1907 нМ, ЭМГПС — 48 нМ).

Рецептор NPY2 нейропептида Y (ген *NPY2R*) играет роль в регуляции аппетита, энергетического баланса и нейробиологических реакций на стресс. Активация рецепторов Y2 в гипоталамусе (особенно лигандами типа PYY3-36) подавляет аппетит и способствует возникновению чувства сытости (анорексигенный эффект). Блокада пресинаптических Y2-рецепторов предотвращает чрезмерное торможение выброса NPY. Антагонисты Y2-рецепторов способны снижать тягу к алкоголю, особенно при синдроме отмены. Модуляция этого пути помогает «стирать» или притуплять негативные ассоциации, связанные со страхом при посттравматическом стрессовом расстройстве [40]. По результатам проведенного анализа, рецептор NPY2R ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА — 1086 нМ, ЭМГПС — 557 нМ).

Противоболевое действие ХА и ЭМГПС

Рецептор 2 брадикинина (ген *BKRB2*; IC_{50} : ХА — 39 нМ, ЭМГПС — 69 нМ) активируется пептидами брадикинином и каллидином, активность важна для ноцицепции. Чрезмерная активация B2-рецепторов из-за избытка брадикинина приводит к опасным для жизни отекам, также способствует инвазии и миграции клеток при колоректальном раке и глиомах. Селективные антагонисты применяются для купирования острых приступов наследственного ангионевротического отека, быстро снимая отек гортани, лица и органов брюшной полости [41]. Аналогично, ноцицептивным и противоотечным действием характеризуются и ингибиторы рецептора брадикинина B1 (ген *BRDK1*; IC_{50} : ХА — 88 нМ, ЭМГПС — 69 нМ).

Рецептор NPY5 нейропептида Y (ген *NPY5R*; IC_{50} : ХА — 405 нМ, ЭМГПС — 218 нМ) участвует в широком спектре физиологических процессов: ноцицепции, стимуляции приема пищи, модуляции тревожности, стрессоустойчивости и памяти, в вазоконстрикции и, соответственно, в регуляции артериального давления. Другие эффекты рецептора включают влияние на циркадные ритмы, передачу боли, секрецию гормонов и формирование костной ткани [42]. Ингибирование рецептора ЭМГПС соответствует противоболевому действию.

Пуриноцептор P2X3 (ген *P2RX3*; IC_{50} : ХА — 346 нМ, ЭМГПС — 198 нМ) важен для передачи различных сенсорных сигналов: участвует в восприятии острой и хронической боли, необходим для передачи сигналов от вкусовых рецепторов, участвует в работе мочевого пузыря (рефлекс

объема) и дыхательных путей. Гиперактивность этих рецепторов связана с патологической гиперчувствительностью нервных волокон. P2RX3 является важной мишенью для разработки лекарственных средств для лечения невропатической боли, гиперактивного мочевого пузыря, а также гиперрефлекторного кашля [43].

Рецептор лизофосфатидной кислоты 5 (ген *LPA5*; IC_{50} : ХА — 127 нМ, ЭМГПС — 100 нМ) в мозге способствует переклочению микроглии в провоспалительный (нейротоксичный) фенотип, а блокировка или делеция гена рецептора снижает уровень нейровоспаления в эксперименте. Рецептор LPA5 рассматривается как таргетный белок и при различных видах рака (меланома, рак щитовидной железы, остеосаркома). Рецептор участвует в механизмах развития невропатической боли и кожного зуда, способствуя инфильтрации макрофагов и активации инфламмасомы NLRP3. Селективные антагонисты LPA5 (AS2717638 и др.) показали эффективность в снижении невропатической боли и воспаления в эксперименте [44].

Противоболевые эффекты ХА и ЭМГПС могут быть усилены **анксиолитическими** эффектами этих молекул, связанными с ингибированием рецептора 1 кортикотропин-высвобождающего фактора (ген *CRFR1*; IC_{50} : ХА — 98 нМ, ЭМГПС — 132 нМ). Рецептор CRF1 является ключевым компонентом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси регуляции стресса. При активации этот рецептор стимулирует выброс адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза, что в итоге приводит к секреции кортизола. Помимо гормональной регуляции, CRF1 влияет на нейронную возбудимость, синаптическую пластичность и поведение, связанное с тревогой. Разработка антагонистов CRF1 — перспективное направление фармакотерапии депрессии и тревоги [45].

Инсулин-регуляторные эффекты ХА и ЭМГПС

Рецептор соматостатина 5 (ген *SSR5*; IC_{50} : ХА — 150 нМ, ЭМГПС — 200 нМ) подавляет секрецию различных гормонов, включая инсулин и гормон роста. Антагонисты этого рецептора исследуются в основном для лечения сахарного диабета 2-го типа и нарушений метаболизма. Блокада SSR5 приводит к стимуляции секреции ГПП-1, так как в норме рецепторы SSR5 в кишечнике подавляют выброс ГПП-1. Блокада рецептора также стимулирует усиление выброса инсулина: в поджелудочной железе антагонисты рецептора снимают тормозящее влияние соматостатина на бета-клетки, способствуя секреции инсулина в ответ на прием пищи, что улучшает контроль глюкозы [46].

Рецептор сукцината (янтарной кислоты) (ген *SUCR1*; IC_{50} : ХА — 61 нМ, ЭМГПС — 446 нМ) опосредует взаимодействия между метаболическим стрессом, воспалением и энергетическим метаболизмом. Избыточная активация SUCNR1 связана с развитием диабета 2-го типа и ожирения (через воспаление жировой ткани), гипертензии, почечной недостаточности, диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации [47]. Ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} =61 нМ).

Активация рецептора меланинконцентрирующего гормона 1 (ген *MCHR1*; IC_{50} : ХА — 130 нМ, ЭМГПС — 175 нМ) стимулирует потребление пищи (орексигенный эффект) и способствует накоплению жира. Делеция этого рецептора

в эксперименте приводит к худобе и устойчивости к ожирению. Рецептор также вовлечен в регуляцию стресса, тревожности и депрессии. Антагонисты МСНR1 проявляют антидепрессивные и анксиолитические свойства в доклинических исследованиях [48].

Вазодинамические и антитромботические эффекты

Ингибирование молекулами ХА и ЭМГПС ряда белков-рецепторов может способствовать нормализации сосудистого тонуса (посредством ингибирования рецепторов ангиотензина и вазопрессина) и процессов свертывания крови (посредством ингибирования белков-интегринов, участвующих в агрегации тромбоцитов), что важно для поддержания здоровья сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем.

Рецептор 1 ангиотензина (ген *AGTR1*; IC₅₀: ХА — 82 нМ, ЭМГПС — 146 нМ) относится к G-белок-сопряженным рецепторам, является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, которая регулирует артериальное давление, водно-солевой баланс и сердечно-сосудистый гомеостаз. При связывании ангиотензина II рецептор вызывает вазоконстрикцию, стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия и воды почками, что приводит к повышению артериального давления. Общеизвестно, что *AGTR1* — основной таргетный белок для блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан и др.), используемых в терапии гипертензии и сердечной недостаточности [49]. Таким образом, ХА может способствовать снижению повышенного артериального давления и через воздействие на ренин-ангиотензиновую систему.

Активность *рецептора вазопрессина V1a* (ген *V1AR*; IC₅₀: ХА — 162 нМ, ЭМГПС — 34 нМ) опосредуется G-белками, которые активируют систему вторичных мессенджеров фосфатидилинозитол — кальций. Рецептор участвует в регуляции артериального давления [50], равно как и *рецептор вазопрессина V2* (ген *V2R*; IC₅₀: ХА — 29 нМ, ЭМГПС — 38 нМ) [51].

Интегрин альфа-IIb/бета-3 (гликопротеин IIb/IIIa или GPIIb/IIIa; ген *INTA2B*; IC₅₀: ХА — 21 нМ, ЭМГПС — 16 нМ) — основной рецептор на поверхности тромбоцитов, играющий ключевую роль в процессах гемостаза и тромбоза. Механизм агрегации тромбоцитов при активации рецептора осуществляется посредством связывания интегрин с молекулами фибриногена, что приводит к формированию тромба [52].

Рецептор интегринов альфа-4-бета-7 (ген *ITA2/ITB1*; IC₅₀: ХА — 733 нМ, ЭМГПС — 993 нМ) играет роль в клеточной адгезии, миграции и взаимодействии с внеклеточным матриксом, что критически важно для процессов свертывания крови, заживления ран и ангиогенеза. Этот белок критичен для связывания тромбоцитов с коллагеном в поврежденных сосудах, что способствует начальному этапу коагуляции крови [53].

Интегрин бета-3 (ген *ITB3*; IC₅₀: ХА — 109 нМ, ЭМГПС — 72 нМ) связывает фибриноген и обеспечивает агрегацию тромбоцитов. Является рецептором витронектина; участвует в адгезии клеток, ангиогенезе и миграции опухолевых клеток. Нуклеотидный полиморфизм P1A1/A2 рецептора ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосуди-

стых заболеваний (инфаркт, инсульт) и эффективностью антиагрегантной терапии [54].

Противоопухолевые эффекты ХА и ЭМГПС

Результаты хемореактивного анализа указали на ряд механизмов, посредством которых ХА и ЭМГПС могут тормозить рост и метастазирование опухолевых клеток.

PDGF-рецептор бета (ген *PDGFRB*; IC₅₀: ХА — 481 нМ, ЭМГПС — 906 нМ) важен для привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток к сосудам в процессе ангиогенеза и ремонта поврежденных сосудов, что обеспечивает стабильность сосудистых стенок. Гиперэкспрессия *PDGFRβ* связана с развитием различных видов рака, включая глиомы, саркомы и миелолипролиферативные заболевания, а избыточная активация рецептора способствует развитию фиброза органов (печени, почек). *PDGFRB* является важной мишенью в современной онкогематологии, особенно в отношении миелоидных опухолей [55].

Рецептор лизофосфатидной кислоты 1 (*LPAR1*; ген *LPAR1*; IC₅₀: ХА — 24 нМ, ЭМГПС — 35 нМ) важен для формирования коры головного мозга, нейрогенеза, выживания нейронов и миграции глиальных клеток. Антагонисты *LPAR1* (например, адмилпарант) проходят клинические испытания как антифиброзные средства. *LPAR1* может способствовать прогрессированию рака, метастазированию и лекарственной устойчивости, так что его ингибирование молекулами ХА и ЭМГПС соответствует противоопухолевому действию [56].

Интегрин альфа-4 (ген *ITA4*; IC₅₀: ХА — 2049 нМ, ЭМГПС — 692 нМ) участвует в межклеточной адгезии, регулирует перемещение и «прилипание» лейкоцитов к стенкам сосудов (через взаимодействие с *VCAM-1*) для их проникновения в ткани при воспалении. Высокая экспрессия служит неблагоприятным прогностическим маркером при хроническом лимфолейкозе и играет роль в устойчивости опухолей к лекарствам [57].

Белок SMO каскада SHH (ген *SMO*; IC₅₀: ХА — 105 нМ, ЭМГПС — 41 нМ) — белок сигнального пути, «сверхзвуковой ежик» (англ. sonic hedgehog, Hh), критически важный не только для нормального эмбрионального развития, но и для поддержания гомеостаза тканей взрослого организма. При связывании белка *Hedgehog* с рецептором «*Patched*» ингибирование *SMO* устраняется, этот белок активируется и передает сигнал на транскрипционные факторы семейства *Gli*. Активация *SMO* зависит от липидов, холестерина, оксистероинов. Мутации в *SMO* приводят к развитию опухолей (например, базальноклеточной карциномы, медуллобластомы), поэтому *SMO* является активно исследуемым таргетным белком для противоопухолевых препаратов [58].

Обсуждение

Следует отметить, что приведенные выше результаты хемореактивного исследования основаны, по сути, на анализе химических структур молекул ХА и ЭМГПС. Соответственно, полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА (например, Церетон, Глиатилин и др.) и ЭМГПС (Нейрокс, Мексимед и др.). При условии одинаковости состава по действующим и по вспомогательным веществам любые воспроизведенные препараты (дженери-

ки), действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС, эквивалентны референтным (оригинальным) препаратам.

В работе [59] представлены результаты моделирования и экспериментального сравнения трех препаратов, содержащих в качестве действующего вещества ХА. Несмотря на адекватность заявленных целей — оценки фармакологической взаимозаменяемости и сравнительного анализа расчетных и экспериментальных показателей биоэквивалентности Глиатилина и Церетона, — выполненное исследование содержит ряд дискуссионных положений и ошибок, ставящих под сомнение достоверность сделанных авторами выводов.

В частности, авторы некорректно интерпретируют понятие «форма препарата». Все рассмотренные лекарственные средства (Церебро, Церетон, Глиатилин) представляют собой водные растворы одной и той же молекулы — ХА. Выделение некой «изолированной молекулы глицерилфосфорилохолина» и противопоставление ей «гидратной формы» не имеет химического обоснования, поскольку во всех случаях речь идет об одном и том же действующем веществе в идентичной концентрации. Вспомогательные компоненты всех трех препаратов также практически идентичны (вода; в случае Церебро дополнительно присутствует глицерин). Таким образом, исходная предпосылка о существовании различных форм молекулы является ошибочной, что ставит под сомнение корректность последующего моделирования и интерпретации его результатов.

Таким образом, действующим началом всех трех препаратов, рассмотренных в публикации [59], является одно и то же химическое соединение — ХА, структурная формула которого представлена на рис. 1. Однако для препарата Глиатилин авторы приводят брутто-формулу $C_8H_{20}NO_6P \cdot H_3PO_4$, из которой следует наличие двух атомов фосфора в составе молекулы, что не соответствует действительной структуре ХА (см. рис. 1). Вероятно, данная ошибка возникла вследствие смешения понятий: при метаболизме ХА действительно образуется глицерофосфат, однако включение в формулу отдельной молекулы фосфорной кислоты (H_3PO_4) не имеет химического обоснования и является ошибочным.

Из изложенного следует, что препараты Церетон, Глиатилин и Церебро не имеют существенных различий в качественном и количественном составе действующего вещества (за исключением наличия глицерина в составе Церебро, что, однако, не учитывается авторами). Следовательно, заявленные авторами разли-

чия, полученные в результате биофизического моделирования, обусловлены не реальными свойствами молекул, а использованием некорректной брутто-формулы на входе. Поскольку исходные данные для моделирования были ошибочны, результаты такого моделирования не могут рассматриваться как достоверные и требовать содержательной интерпретации.

В публикации [59] также представлены результаты экспериментального исследования указанных препаратов на мышах. Следует отметить, что в работе сравнивались три препарата, содержащих одно и то же действующее вещество в идентичных концентрациях и с практически одинаковым составом (ХА и вода; в случае Церебро дополнительно присутствуют следовые количества глицерина). В связи с этим закономерным результатом стало увеличение выживаемости животных во всех трех группах по сравнению с контролем при отсутствии статистически значимых различий между группами препаратов. Это свидетельствует о сопоставимой нейропротекторной активности всех трех средств в условиях ишемии головного мозга, вызванной гравитационной нагрузкой [59].

Сравнение микроэлементного состава трех различных форм Церетона и Глиатилина, мкг/кг
Comparison of the trace element composition of three different forms of Cereton and Gliatilin, µg/kg

МЭ	Субстанция сухая		Водный раствор		Раствор для приема внутрь	
	Глиатилин	Церетон	Глиатилин	Церетон	Глиатилин	Церетон
Be	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Mg	303,99	207,84	164,42	147,13	277,20	185,38
Al	26,71	20,96	63,49	19,17	16,10	24,03
V	2,24	0,25	2,16	0,05	0,47	0,16
Cr	1,52	9,32	0,46	0,56	1,69	10,62
Mn	5,16	9,02	3,08	3,18	5,43	6,54
Fe	27,22	44,95	9,67	9,60	15,86	63,33
Co	0,09	0,55	0,04	0,04	0,05	0,45
Ni	0,65	7,58	0,50	1,22	0,60	5,03
Cu	4,93	2,50	6,40	2,49	11,70	5,55
Zn	96,73	126,45	83,86	98,36	93,66	83,45
Ga	0,21	0,25	0,21	0,07	0,07	0,05
Se	1,13	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
Sr	5,22	3,58	3,21	1,68	3,58	3,40
Ag	0,50	0,30	0,45	0,32	0,35	0,32
La	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Hg	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Tl	1,63	2,39	0,34	0,18	0,08	0,06
Pb	0,31	0,30	0,14	0,28	0,16	0,82

Несмотря на то что совокупность полученных авторами данных (включая результаты неврологического тестирования, измерения температуры тела и другие показатели) указывает на эквивалентность всех трех препаратов, в работе [59] приводятся утверждения о существенных (почти двукратных) различиях в частоте птоза между Глиатилином и другими препаратами, а также о значимых различиях в частоте дыхания. Учитывая идентичность состава и концентраций исследуемых препаратов, можно предположить, что наблюдаемые различия могут быть обусловлены иными факторами, например особенностями микроэлементного состава конкретных серий препаратов, использованных в эксперименте.

Общеизвестно, что микроэлементы (МЭ) оказывают существенное влияние на структуру и функционирование ЦНС [22]. Анализ профилей микроэлементного состава препаратов перспективно использовать для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Например, анализ микроэлементных профилей ряда референтных (оригинальных) и воспроизведенных (дженериков) препаратов ЭМГПС методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой позволил выявить препараты с разной степенью микроэлементной чистоты, в том числе содержащие токсичные и условно токсичные МЭ. Микроэлементные примеси в составе ЭМГПС могут поступать из воды, гидроксида натрия и соляной кислоты, используемых при производстве препаратов [11].

Однако проведенные нами исследования микроэлементного состава оригинального препарата и воспроизведенного Церетона не позволили выявить сколько-нибудь существенных различий между микроэлементными профилями. В таблице приведены показатели микроэлементного состава трех фармацевтических форм Глиатилина и Церетона — сухой субстанции, водного раствора и раствора для приема внутрь. Приводимые в таблице величины содержания МЭ составляют 0,03–300 мкг/кг. Для одной ампулы (например, Церетона — 4 мл) это соответствует поступлению в организм 0,00012–1,2 мкг любого из МЭ (т. е. 0,12–1200 нг). Поскольку потребность в МЭ (за исключением йода и селена) измеряется в миллиграммах (10^{-3} грамма), а не в нанограммах (10^{-9} грамма), то вполне очевидно, что такого рода различия в микроэлементном составе препаратов не могут приводить к каким-либо существенным различиям в фармакологическом действии указанных препаратов.

Заключение

Успешность применения препаратов ХА в комплексной терапии когнитивного расстройства у взрослых пациентов подтверждена результатами исследований. Доказана эффективность воздействия ЭМГПС на неврологический дефицит и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом. Поэтому *клинические данные* указывают на целесообразность совместного применения препаратов на основе ХА и ЭМГПС. В то же время механизмы *молекулярного синергизма* ХА и ЭМГПС недостаточно изучены.

Представленные в настоящем исследовании результаты сравнительного хемореактивного анализа ХА и ЭМГПС позволили выявить механизмы синергизма этих молекул на молекулярном уровне. Получены оценки

общего воздействия ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека и оценки воздействия на конкретные рецепторы протеома человека, обуславливающие общие реактомные эффекты молекул. Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактом человека было проведено анализ действия каждой из молекул на 255 каскадов реактома, включающих весьма различные сигнальные и метаболические каскады. Сопоставимые эффекты ХА и ЭМГПС были выявлены для общего воздействия на адренорецепторы, метаболизм липидов (метаболизм жирных кислот, биосинтез холестерина, метаболизм стероидов), сенсорное восприятие вкуса, биосинтез простагландинов/тромбоксанов и обмен O_2/CO_2 в эритроцитах. ЭМГПС может дополнять эффекты ХА с точки зрения воздействия на молекулы, синтезируемые в каскаде арахидоновой кислоты (рецепторы эйкозаноидов, рецепторы лейкотриенов), гомеостаз тромбоцитов, выведение серотонина из синаптической щели, метаболизм витаминов и кофакторов, биосинтез глицерофосфолипидов. В целом, степень воздействия на реактом человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.).

Хемореактивное исследование взаимодействий изученных ХА и ЭМГПС с конкретными белками-рецепторами протеома человека включило 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 белков-рецепторов, из которых активировалось 20 рецепторов и ингибировалось 47 рецепторов. Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включают каннабиноидный, опиоидный, фарнезоидный рецепторы и др. В целом, эти рецепторы способствуют снижению воспаления, боли, улучшают секрецию инсулина и противодействуют инсулинорезистентности. Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС (адренорецепторы, ГАМК-рецептор, опиоидный и амин-связывающий рецепторы, рецепторы глюкагоноподобного пептида и тромбопоэтина), дополняют эффекты ХА, внося вазорегуляторное, антидепрессивное, анксиолитическое, антидиабетическое и антигипоксантное действие. Это подтверждается хорошо известным фактом, что препараты на основе ЭМГПС усиливают действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств. Ингибирование рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС ($n=47$) соответствует противовоспалительному, нейропротекторному, противоболевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому и даже противоопухолевому эффекту комбинации «ХА + ЭМГПС».

Выявленные механизмы реактомого и протеомного действия ХА и ЭМГПС указывают на синергизм комбинации «ХА + ЭМГПС» в противодействии хроническому системному воспалению, инсулинорезистентности, а также в нейро- и кардиопротекторном действии. Полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС (при условии одинаковости состава по действующим и вспомогательным веществам и по элементному составу; рис. 7).

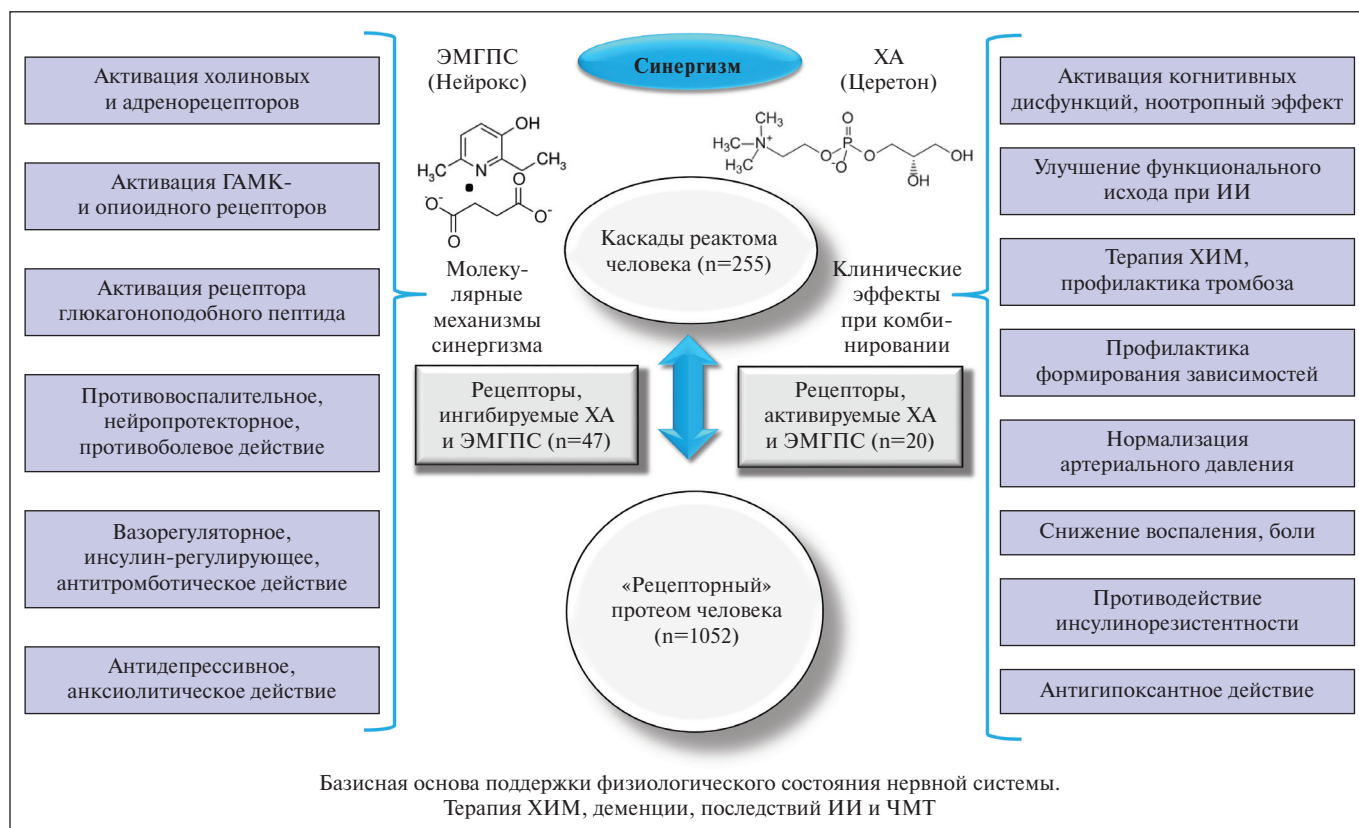


Рис. 7. Механизмы реактомого и протеомного синергизма ХА и ЭМГПС.

ХИМ – хроническая ишемия мозга; ИИ – ишемический инсульт; ЧМТ – черепно-мозговая травма

Fig. 7. Mechanisms of reactomic and proteomic synergism of CA and EMHPS

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. Распоряжение от 26.12.2015 №2724-р. Доступно по ссылке: <http://government.ru/docs/21361/> On approval of lists of vital and essential drugs for medical use for 2016. Order No. 2724-r of December 26, 2015. Available at: <http://government.ru/docs/21361/> (In Russ.).
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: NovaBiomedicalBooks; 2007. ISBN 1-60021-752-4
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения*. 2011;5(4):40-50. Rudakov KV, Torshin IYu. The motif information analysis based on the solvability criterion for the protein secondary structure recognition. *Informatics and its Applications*. 2011;5(4):40-50 (In Russ.).
- Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):67-76. Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76 (In Russ.).
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011;441(1):1-5. Rudakov KV, Torshin IYu. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Reports of the Academy of Sciences*. 2011;441(1):1-5 (In Russ.).
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20(3):386-95. doi: 10.1134/S1054661810030156
- Журавлев ЮИ. Теоретико-множественные методы в алгебре логики. *Проблемы кибернетики*. 1962;8(1):25-45. Zhuravlev YuI. Set-theoretical methods in the algebra of logic. *Problems of Cybernetics*. 1962;8(1):25-45 (In Russ.).
- Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. *Проблемы кибернетики*. 1978;33:5-68. Zhuravlev Yu. I. On an algebraic approach to solving recognition or classification problems. *Problems of Cybernetics*. 1978;33:5-68 (In Russ.).
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society. Washington, DC; 2008 Apr. Available at: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
- Тогузов РТ, Волков АЮ. Микроэлементный анализ волос. Методические рекомендации. Москва: РГМУ; 2009. 23 с. Toguzov RT, Volkov AYU. Microelement analysis of hair. Methodical recommendations. Moscow: Russian State Medical University; 2009. 23 p. (In Russ.).

11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Рогозин МА. Микроэлементный состав препаратов этилметилгидроксипиридин сукцината как индикатор качества фармацевтической стандартизации средств для вспомогательной терапии эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025;17(4):392-401. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243
- Torshin IYu, Gromova OA, Rogozin MA. Microelement composition of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations as quality indicator to pharmaceutically standardize agents for epilepsy adjuvant therapy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025;17(4):392-401 (In Russ.). doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243
12. Giblin GM, O'Shaughnessy CT, Naylor A, et al. Discovery of 2-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)-5-pyrimidinecarboxamide, a selective CB2 receptor agonist for the treatment of inflammatory pain. *J Med Chem*. 2007;50(11):2597-600. doi: 10.1021/jm061195
13. Lunn G, Roberts LR, Content S, et al. SAR and biological evaluation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives as μ opioid ligands. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 Mar 15;22(6):2200-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.099
14. Bass JY, Caldwell RD, Caravella JA, et al. Substituted isoxazole analogs of farnesoid X receptor (FXR) agonist GW4064. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(11):2969-73. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.047
15. Budzik BW, Evans KA, Wisnoski DD, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a series of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as a new class of TGR5 agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(4):1363-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.003
16. Adams DR, Bentley JM, Benwell KR, et al. Pyrrolo(iso)quinoline derivatives as 5-HT(2C) receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(3):677-80. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.029
17. Johnson DJ, Forbes IT, Watson SP, et al. The discovery of a series of N-substituted 3-(4-piperidinyl)-1,3-benzoxazolinones and oxindoles as highly brain penetrant, selective muscarinic M1 agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(18):5434-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.07.097
18. Lin H, Ma C, Cai K, et al. Metabolic signaling of ceramides through the FPR2 receptor inhibits adipocyte thermogenesis. *Science*. 2025 May;388(6746):ead04188. doi: 10.1126/science.ado4188
19. Gharbaoui T, Skinner PJ, Shin YJ, et al. Agonist lead identification for the high affinity niacin receptor GPR109a. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(17):4914-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.06.028
20. Skinner PJ, Cherrier MC, Webb PJ, et al. 3-Nitro-4-amino benzoic acids and 6-amino nicotinic acids are highly selective agonists of GPR109b. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(23):6619-22. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.09.058
21. Sparks SM, Aquino C, Banker P, et al. Exploration of phenylpropanoic acids as agonists of the free fatty acid receptor 4 (FFA4): Identification of an orally efficacious FFA4 agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(5):1278-83. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.034
22. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты в неврологии. Руководство. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2026, 986 с. ISBN: 978-5-9704-9109-6
- Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients in Neurology. Manual. Ed. by E.I. Gusev. Moscow: GEOTAR-Media; 2026, 986 p. ISBN: 978-5-9704-9109-6 (In Russ.).
23. Chung FZ, Wang CD, Potter PC, et al. Site-directed mutagenesis and continuous expression of human beta-adrenergic receptors. Identification of a conserved aspartate residue involved in agonist binding and receptor activation. *J Biol Chem*. 1988 Mar 25;263(9):4052-5.
24. Petersen JG, Bergmann R, Meller HA, et al. Synthesis and biological evaluation of 4-(aminomethyl)-1-hydroxypyrazole analogues of muscimol as γ -aminobutyric acid(a) receptor agonists. *J Med Chem*. 2013;56(3):993-1006. doi: 10.1021/jm301473k
25. Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, et al. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*. 2005 Mar;85(3):372-85. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.11.010
26. Thorens B, Porret A, Buhler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993 Nov;42(11):1678-82. doi: 10.2337/diab.42.11.1678
27. Marsilje TH, Alper PB, Lu W, et al. Optimization of small molecule agonists of the thrombopoietin (Tpo) receptor derived from a benzo[a]carbazole hit scaffold. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18(19):5259-62. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.08.077
28. Denonne F, Binet S, Burton M, et al. Discovery of new C3aR ligands. Part 1: arginine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(12):3258-61. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.04.022
29. Yokoyama K, Ishikawa N, Igarashi S, et al. Discovery of potent CCR4 antagonists: Synthesis and structure-activity relationship study of 2,4-diaminoquinazolines. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(14):7021-32. doi: 10.1016/j.bmc.2008.05.036
30. Zhang J, Romero J, Chan A, et al. Biarylsulfonamide CCR9 inhibitors for inflammatory bowel disease. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(17):3661-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.06.046
31. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jun;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027
32. Baran CP, Tridandapani S, Helgason CD, et al. The inositol 5'-phosphatase SHIP-1 and the Src kinase Lyn negatively regulate macrophage colony-stimulating factor-induced Akt activity. *J Biol Chem*. 2003 Oct 3;278(40):38628-36. doi: 10.1074/jbc.M305021200
33. Itadani S, Takahashi S, Ima M, et al. Discovery of Highly Potent Dual CysLT1 and CysLT2 Antagonist. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5(11):1230-4. doi: 10.1021/ml500298y
34. Jetten AM. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *Nucl Recept Signal*. 2009;7:e003. doi: 10.1621/nrs.07003
35. Tilley JW, Sidduri A, Lou J, et al. Identification of N-acyl 4-(3-pyridonyl)phenylalanine derivatives and their orally active prodrug esters as dual acting α 4 β 1 and α 4 β 7 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013, 23(4):1036-40. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.12.019
36. Parrill AL, Wang D, Bautista DL, et al. Identification of Edg1 receptor residues that recognize sphingosine 1-phosphate. *J Biol Chem*. 2000 Dec 15;275(50):39379-84. doi: 10.1074/jbc.M007680200
37. Yan L, Budhu R, Huo P, et al. 2-Aryl(pyrrolidin-4-yl)acetic acids are potent agonists of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(13):3564-3568. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.03.090
38. Wu H, Wang C, Gregory KJ, et al. Structure of a class C GPCR metabotropic glutamate receptor 1 bound to an allosteric modulator. *Science*. 2014 Apr 4;344(6179):58-64. doi: 10.1126/science.1249489
39. Jaeschke G, Porter R, Buttelmann B, et al. Synthesis and biological evaluation of fenobam analogs as mGlu5 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(5):1307-11. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.12.033
40. Balasubramaniam A, Tao Z, Zhai W, et al. Structure-activity studies including a Psi(CH(2)-NH) scan of peptide YY (PYY) active site, PYY(22-36), for interaction with rat intestinal PYY receptors: development of analogues with potent *in vivo* activity in the intestine. *J Med Chem*. 2000;43(18):3420-7. doi: 10.1021/jm000052z
41. Gibson C, Schnatbaum K, Pfeifer JR, et al. Novel small molecule bradykinin B2 receptor antagonists. *J Med Chem*. 2009;52(14):4370-9. doi: 10.1021/jm9002445
42. Kordik CP, Luo C, Zanoni BC, et al. Aminopyrazoles with high affinity for the human neuropeptide Y5 receptor. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001;11(17):2283-6. doi: 10.1016/S0960-894X(01)00448-6

43. Cantin LD, Bayraktarian M, Buon C, et al. Discovery of P2X3 selective antagonists for the treatment of chronic pain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(7):2565-71. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.124
44. Kotarsky K, Boketoft A, Bristulf J, et al. Lysophosphatidic acid binds to and activates GPR92, a G protein-coupled receptor highly expressed in gastrointestinal lymphocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Aug;318(2):619-28. doi: 10.1124/jpet.105.098848
45. Tao J, Hildebrand ME, Liao P, et al. Activation of corticotropin-releasing factor receptor 1 selectively inhibits CaV3.2 T-type calcium channels. *Mol Pharmacol*. 2008 Jun;73(6):1596-609. doi: 10.1124/mol.107.043612
46. Cescato R, Erchevji Y, Waser B, et al. Design and *in vitro* characterization of highly sst2-selective somatostatin antagonists suitable for radiotargeting. *J Med Chem*. 2008;51(13):4030-7. doi: 10.1021/jm701618q
47. Bhuniya D, Umrani D, Dave B, et al. Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(12):3596-602. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.091
48. Arienzo R, Cramp S, Dyke HJ, et al. Quinazoline and benzimidazole MCH-1R antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(5):1403-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.11.092
49. Zhang J, Wang JL, Zhou ZM, et al. Design, synthesis and biological activity of 6-substituted carbamoyl benzimidazoles as new nonpeptidic angiotensin II AT₂ receptor antagonists. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(14):4208-16. doi: 10.1016/j.bmc.2012.05.056
50. Kim SJ, Young LJ, Gonen D, et al. Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(5):503-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001125
51. Boselt I, Rompler H, Hermsdorf T, et al. Involvement of the V2 vasopressin receptor in adaptation to limited water supply. *PLoS One*. 2009;4(5):e5573. doi: 10.1371/journal.pone.0005573
52. Larkin D, Murphy D, Reilly DF, et al. ICln, a novel integrin alphaIIb beta3-associated protein, functionally regulates platelet activation. *J Biol Chem*. 2004 Jun 25;279(26):27286-93. doi: 10.1074/jbc.M402159200
53. Halland N, Blum H, Buning C, et al. Small Macrocycles As Highly Active Integrin $\alpha 2\beta 1$ Antagonists. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5(2):193-8. doi: 10.1021/ml4004556
54. Dal Pozzo A, Ni M, Muzi L, et al. Incorporation of the unusual C(alpha)-fluoroalkylamino acids into cyclopeptides: synthesis of arginine-glycine-aspartate (RGD) analogues and study of their conformational and biological behavior. *J Med Chem*. 2006;49(5):1808-17. doi: 10.1021/jm0511334
55. Gilbertson DG, Duff ME, West JW, et al. Platelet-derived growth factor C (PDGF-C), a novel growth factor that binds to PDGF alpha and beta receptor. *J Biol Chem*. 2001 Jul 20;276(29):27406-14. doi: 10.1074/jbc.M101056200
56. An S, Dickens MA, Bleu T, et al. Molecular cloning of the human Edg2 protein and its identification as a functional cellular receptor for lysophosphatidic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Feb 24;231(3):619-22. doi: 10.1006/bbrc.1997.6150
57. Gong Y, Barbay JK, Dyatkin AB, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone-based alpha4 integrin receptor antagonists. *J Med Chem*. 2006;49(11):3402-11. doi: 10.1021/jm060031q
58. Endoh-Yamagami S, Evangelista M, Wilson D, et al. The mammalian Cos2 homolog Kif7 plays an essential role in modulating Hh signal transduction during development. *Curr Biol*. 2009 Aug 11;19(15):1320-6. doi: 10.1016/j.cub.2009.06.046
59. Саватеева ТН, Якуцени ПП, Лукьянова ИЮ, Афанасьев ВВ. «...Структура — функция — терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ). *Атмосфера. Нервные болезни*. 2011;(2):27-36. Savateeva TN, Yakutseni PP, Lukyanova IYu, Afanasyev VV. "...Structure - function - therapeutic effect..." (on the issue of the therapeutic properties of generics and innovative drugs using the example of central cholinergic substances). *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2011;(2):27-36 (In Russ.).

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
27.12.2025 / 18.03.2026 / 19.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

