ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 43
ТОМ 21
2025



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 5

Новые перспективные средства для лечения пациентов с дорсалгией 24

Алгоритм ведения пациентов с постуральными нарушениями 40

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий 50

Umedp

umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Медицинский портал для врачей uMEDp.ru

Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.youtube.com/umedpportal
https://ok.ru/group/68846800994349

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru
Universal Medical Portal uMEDp.ru

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 43.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска «Неврология и психиатрия»
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, проф., д.м.н.

Руководитель проекта «Неврология и психиатрия»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ *(главный редактор), член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
И.С. БАЗИН *(ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2025.
Volume 21. Issue 43.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue 'Neurology and Psychiatry'
I.S. PREOBRAZHENSKAYA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager 'Neurology and Psychiatry'
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV *(Editor-in-Chief), Prof., MD, PhD (Moscow)*
Igor S. BAZIN *(Executive Editor), MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. VASUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.А. ПУСТОТИНА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.И. РУДЕНКО, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.В. РЯЗАНЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
С.В. СААКЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.С. САВЕНКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. СМИРНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.С. СНАРСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ТАТАРОВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.Ф. УЧАЙКИН, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.И. ШМЕЛЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР, И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА, Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА, А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА, А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ, М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ, М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР, Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК, В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК, О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА, В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА, Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ, С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН, А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ, И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ, В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО, В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ, Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera N. PRILEPSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga A. PUSTOTINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vadim I. RUDENKO, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey V. RYAZANTSEV, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Svetlana V. SAAKYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena A. SABELNIKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Marina S. SAVENKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. SMIRNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena S. SNARSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. TATAROVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vasily F. UCHAYKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yevgeny I. SHMELYOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV, V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR, I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA, Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY, M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA, N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA, A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV, I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA, A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, Yu.I. BUZIASHVILI, M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE, M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER, Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK, V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK, O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA, V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN, A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA, M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS, I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV, V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO, V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV, Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология
Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ, Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия
И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА, О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология
А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ, Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия
Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА, Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН, А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА, Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология
А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО, К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ, Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология
М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН, В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА, В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ, М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции
Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающие редакторы
Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.
Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology
B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophtalmology
D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA, N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics
I.V. BEREZHNAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA, O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology
A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV, Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics
L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA, N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN, A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA, N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology
A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO, K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV, Ye.M. SHILOV

Endocrinology
M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN, V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA, V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV, M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections
N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editors
N. RAMOS, Ye. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA
Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

О.А. КИЧЕРОВА, Л.И. РЕЙХЕРТ
Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в Тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов 6

Ретроспективные исследования

М.В. НАЗАРОВ, Л.В. ЧИЧАНОВСКАЯ, Л.Р. АХМАДЕЕВА
Тревога и депрессия у пациентов с посттравматической невропатией 10

Пилотные исследования

М.А. ОМЕЛЬЧЕНКО, Т.П. КЛЮШНИК, Л.Р. АХМАДЕЕВА, Г.В. ЛАРИОНОВ, Т.Е. ОБОДЗИНСКАЯ, В.О. ГЕНЕРАЛОВ
Клинико-лабораторные особенности подростков с нарушениями социально-учебного функционирования 16

Клиническая эффективность

П.Р. КАМЧАТНОВ, А.Ю. КАЗАКОВ, К.Ю. КАЗАКОВ, З.Х. ОСМАЕВА, А.В. ЧУГУНОВ
Новые возможности лечения дорсалгии: от проблемы к решению 24

Лекции для врачей

А.С. ЛИТВИНЕНКО, Е.Е. ВАСЕНИНА, О.С. ЛЕВИН, А.Г. КОМАРОВА, С.А. БЛИЗНЮК, Ю.В. КАРАБАЧ, Н.М. КРИВОШЕЕВА, Э.И. ЯКУПОВА, А.А. ШАВАРОВ, Н.Л. ЛЯХОВА
Церебральный атеросклероз: роль в развитии инсульта и хронической цереброваскулярной патологии 32

Обзор

О.А. ГАНЬКИНА, Е.Е. ВАСЕНИНА, О.С. ЛЕВИН
«Когнитивные» нарушения равновесия и ходьбы 40

А.Б. ЖУСУПОВА, Э.М. МАМЫТОВА, А.А. ДАВЫДОВ, Л.Р. АХМАДЕЕВА, А.Д. МАМЫТОВА
Современные подходы к профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий 50

А.М. ГАСАНОВА, М.А. АХМЕТЬЯНОВ, О.А. КИЧЕРОВА, М.В. ДЕЕВА, Л.И. РЕЙХЕРТ
Постковидный синдром у пациентов пожилого возраста: факторы риска и клинические проявления 58

Contents

Clinical Studies

O.A. KICHEROVA, L.I. REIKHERT
Clinical and Biochemical Characteristics of Multiple Sclerosis in the Tyumen Region: Analysis of 492 Cases with Assessment of Prognostic Factors and Pathogenetic Mechanisms

Retrospective Studies

M.V. NAZAROV, L.V. CHICHANOVSKAYA, L.R. AKHMADEEVA
Anxiety and Depression in Patients with Post-Traumatic Neuropathy

Pilot Studies

M.A. OMELCHENKO, T.P. KLYUSHNIK, L.R. AKHMADEEVA, G.V. LARIONOV, T.Ye. OBODZINSKAYA, V.O. GENERALOV
Clinical and Laboratory Features of Adolescents with Impaired Social and Educational Functioning

Clinical Efficacy

P.R. KAMCHATNOV, A.Yu. KAZAKOV, K.Yu. KAZAKOV, Z.Kh. OSMAYEVA, A.V. CHUGUNOV
New Opportunities for Treating Dorsalgia: from Problem to Solution

Clinical Lectures

A.S. LITVINENKO, E.E. VASENINA, O.S. LEVIN, A.G. KOMAROVA, S.A. BLIZNYUK, Yu.V. KARABACH, N.M. KRIVOSHEEVA, E.I. YAKUPOVA, A.A. SHAVAROV, N.L. LYAKHOVA
Role of Cerebral Atherosclerosis in the Development of Acute and Chronic Cerebrovascular Disease

Review

O.A. GANKINA, E.E. VASENINA, O.S. LEVIN
'Cognitive' Disorders of Balance and Walking

A.B. ZHUSUPOVA, E.M. MAMYTOVA, A.A. DAVYDOV, L.R. AKHMADEEVA, A.D. MAMYTOVA
Modern Approaches to Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation

A.M. GASANOVA, M.A. AKHMETYANOV, O.A. KICHEROVA, M.V. DEEVA, L.I. REIKHERT
Post-COVID Syndrome in Elderly Patients: Risk Factors and Clinical Manifestations

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

umedp.ru/magazines elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Umedp МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

реклама

Тюменский государственный медицинский университет

Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в Тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов

О.А. Кичерова, д.м.н., Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, pan1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в Тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-6-9

Цель *– проанализировать у 492 пациентов с рассеянным склерозом (РС) клинико-демографические, неврологические и биохимические особенности при различных типах его течения – ремиттирующем (РРС), вторично-прогредиентном (ВПРС), первично-прогредиентном (ППРС).*

Результаты. *На основании данных комплексного исследования установлено, что разные типы течения РС характеризуются значительной гетерогенностью. Выявлены достоверные различия в возрасте дебюта РС (наиболее ранний при РРС – 23,1 года, наиболее поздний при ППРС – 33,4 года) и гендерном распределении (преобладание женщин в целом и относительное доминирование мужчин при ППРС). Неврологический дефицит, степень инвалидизации (по шкале EDSS) и частота когнитивных нарушений (54,3% в целом, с прогрессированием при ВПРС и ППРС) наиболее выражены при прогредиентных формах. Биохимический анализ выявил активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) (повышение диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований), снижение антиоксидантной защиты (активности супероксиддисмутазы (СОД), содержания альфа-токоферола) и модификацию липидного состава мембран эритроцитов. Обнаружены статистически значимые корреляции между биохимическими параметрами (активность фосфолипазы А2, уровень продуктов ПОЛ, активность СОД) и клиническими показателями (балл по EDSS, скорость прогрессирования).*

Заключение. *Результаты подтверждают важную роль окислительного стресса и мембранопатологических процессов в патогенезе РС, особенно при прогрессирующих формах, и открывают перспективы для разработки новых патогенетических методов терапии.*

Ключевые слова: *рассеянный склероз, клинический полиморфизм, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, мембраны эритроцитов*

Введение

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, занимающее ведущее место среди причин неврологической инвалидизации у лиц молодого возраста. Актуальность проблемы обусловлена не только медицинскими, но и значительными социально-экономическими аспектами, поскольку заболевание чаще развивается в наиболее активном трудоспособном возрасте (20–45 лет) и приводит к стойкой утрате профессиональной и бытовой адаптации. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза РС, достигнутые в последние десятилетия, многие вопросы, касающиеся прогноза заболевания и эффективности терапевтических вмешательств, остаются нерешенными [1–5].

Особый интерес представляет исследование клинического полиморфизма РС в зависимости от типа течения заболевания. Согласно современной классификации, выделяют три основных варианта течения: ремиттирующий (РРС), вторично-прогредиентный (ВПРС) и первично-прогредиентный (ППРС). Каждый из этих вариантов характеризуется определенной клинической картиной, темпами прогрессирования и ответом на терапию. Однако до сих пор не до конца изучены факторы, влияющие на переход РРС в ВПРС, а также механизмы, лежащие в основе ППРС [6–10].

Не менее важным аспектом является изучение биохимических изменений при РС, в частности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы защиты. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительной роли окислительного стресса в патогенезе демиелинизации и нейродегенерации. Тем не менее систематических исследований, посвященных анализу взаимосвязи между активностью свободнорадикальных процессов и клиническими проявлениями заболевания, недостаточно [11–16].

Цель настоящего исследования – провести комплексный анализ клинико-демографических, неврологических и биохимических характеристик у большой выборки пациентов с различными вариантами течения РС. Особое внимание уделялось выявлению прогностических факторов прогрессирования заболевания, а также изучению роли мембранопатологических процессов в формировании неврологического дефицита.

Материал и методы

В исследование вошло 492 пациента в возрасте 18–65 лет с достоверным диагнозом РС, которые в течение семи лет находились под динамическим наблюдением. Диагноз верифицирован на основании пересмотренных критериев Макдональда (2017) [17]. Все участники исследования подписали информированное согласие. Критериями исключения были тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации и сопутствующие психические заболевания.

Все пациенты прошли комплексное клинико-неврологическое обследование с оценкой по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) и шкале оценки функциональных систем [18]. При анализе когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), батарею лобных тестов, тест рисования часов. Эмоциональные нарушения оценивали по шкале депрессии Гамильтона [19–22].

Нейровизуализационное исследование предусматривало проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга на аппарате 1,5 Тл с обязательным контрастным усилением. Определяли количество, локализацию и активность очагов демиелинизации.

Лабораторные исследования включали анализ активности фосфолипазы А2 (ФЛА2) и ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), содержания продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, Шиффовы основания) и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов [23–28].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 23.0. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики, корреляционный анализ, анализ выживаемости методом Каплана – Мейера.

Результаты

Среди 492 обследованных было 297 (60,4%) женщин и 195 (39,6%) мужчин. Средний возраст на момент обследования составил 38,2 ± 11,3 года. Распределение по типам течения было следующим: РРС – 252 (51,2%) пациента, ВПРС – 189 (38,4%), ППРС – 51 (10,4%). При анализе анамнестических данных отмечались значимые различия в возрасте дебюта заболевания: при РРС первые симптомы возникали в среднем в 23,1 ± 1,1 года, при ВПРС – в 25,1 ± 0,8 года, при ППРС – в 33,4 ± 0,7 года ($p < 0,0001$). Гендерное распределение также различалось: в группе РРС женщины составляли 63,5%, в группе ВПРС – 59,8%, тогда как при ППРС имело место относительное преобладание мужчин (52,9%).

Клиническая характеристика обследуемых включала сбор жалоб и исследование неврологического статуса, которое выявило существенную вариабельность неврологической симптоматики в зависимости от типа течения РС. Для РРС наиболее характерными были зрительные нарушения (19,4%), шаткость походки (87,7%), умеренные пирамидные нарушения (42,1%) и чувствительные расстройства (30,2%). При ВПРС и ППРС доминировали выраженные двигательные нарушения (80,4 и 78,4% соответственно), грубая спастичность (88,9 и 84,3%), тазовые дисфункции (75,7 и 58,8%) и мозжечковая симптоматика (88,9 и 92,2%).

Оценка инвалидизации по шкале EDSS показала значимые различия между группами. Так, в группе РРС 52,4% пациентов не имели признаков инвалидизации. При ВПРС вторая группа инвалидности установлена у 33,9% больных. В группе ППРС 49% пациентов имели первую группу инвалидности.

Наряду с оценкой неврологического статуса проводилась диагностика когнитивных и эмоциональных нарушений. Применение нейропсихологических тестов позволило выявить когнитивные нарушения по данным MMSE у 54,3% пациентов, при этом у 34,6% были диагностированы умеренные когнитивные нарушения, у 18,5% – деменция легкой степени и у 11,2% – деменция умеренной степени. Лобная дисфункция отмечалась у 74,1% больных. У 67,9% обследованных выявлены депрессивные расстройства.

Установлена четкая зависимость выраженности когнитивного дефицита от типа течения РС. Так, деменция легкой степени диагностирована при РРС у 9,0% пациентов, при ВПРС – у 31,1%, при ППРС – у 25%.

Депрессивные расстройства наиболее часто встречались при ВПРС (82,8%), реже при ППРС (62,5%) и РРС (59,1%). Средний балл по шкале Гамильтона составил 9,3 ± 0,58, продемонстрировав положительную корреляцию со степенью инвалидизации ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Анализ МРТ-картины выявил ряд закономерностей. Наиболее частой локализацией очагов были: перивентрикулярные зоны (34,6%), белое вещество полушарий (33,7%), мозжечок и ножки мозга (19,1%). Сливные очаги чаще встречались при ППРС (27,5%). Поражение спинного

мозга при ППРС составило 17,6%, при РРС – 10,7%, при ВПРС – 5,3%.

В целях изучения патогенетических аспектов заболевания выполнялись биохимические исследования. В качестве модели использовали эритроцит периферической крови. Анализ мембран эритроцитов показал значимые изменения: активацию перекисного окисления липидов (повышение диеновых конъюгатов в 2,2–3,5 раза по сравнению с нормой и увеличение Шиффовых оснований в 1,2–1,8 раза), снижение активности антиоксидантной системы (уменьшение активности СОД на 30–53%, снижение содержания альфа-токоферола на 35–44%) и изменение липидного состава мембран (снижение уровней сфингомиелина на 25–56%, фосфатидилэтаноламина – на 19–53%, повышение уровня лизофосфатидилхолина в 1,9–4,6 раза). Выявлена четкая корреляция между биохимическими показателями и клиническими параметрами. Так, активность ФЛА2 положительно коррелировала с баллом по EDSS (r = +0,564), содержание диеновых конъюгатов – со скоростью прогрессирования заболевания (r = +0,742). Активность СОД отрицательно коррелировала с тяжестью клинических проявлений (r = -0,651).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить ряд важных закономерностей в клиническом течении и патогенезе РС. Полученные данные подтверждают существующее представление о гетерогенности РС, которая проявляется не только различиями в клинической картине, но и особенностями патогенетических механизмов при разных типах течения заболевания.

Особого внимания заслуживает анализ демографических характеристик. Выявленное преобладание женщин в общей группе (60,4%) согласуется с мировыми эпидемиологическими данными. Однако обнаруженное относительное увеличение доли мужчин при ППРС (52,9%) подтверждает концепцию о менее благоприятном прогнозе РС у пациентов мужского пола. Различия в возрасте дебюта (в среднем 23,1 года при РРС и 33,4 года при ППРС) свидетельствуют о возможных различиях в патогенетических механизмах этих вариантов заболевания.

Клинический анализ выявил четкую зависимость между типом течения РС и характером неврологического дефицита. Преобладание зрительных нарушений и умеренных пирамидных симптомов при РРС соответствует классическим представлениям о данной форме заболевания. В то же время выраженные двигательные нарушения, грубая спастичность и тазовые расстройства при ВПРС и ППРС отражают более тяжелый характер поражения центральной нервной системы при этих вариантах течения.

Интересны данные о когнитивных нарушениях. Высокая частота когнитивного дефицита (54,3%) и его прогрессирование по мере трансформации РРС в ВПРС подтверждают концепцию о нейродегенеративной природе прогрессирующих форм РС. Обнаруженная лобная дисфункция у 74,1% пациентов может быть связана с преимущественным поражением лобно-подкорковых связей при РС.

Результаты биохимических исследований свидетельствуют о значительной роли окислительного стресса в патогенезе РС. Активация перекисного окисления липидов, особенно выраженная при прогрессирующих формах, соответствует современным представлениям о механизмах демиелинизации и нейродегенерации. Изменение липидного состава мембран (снижение уровней сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина, повышение количества лизоформ) можно рассматривать в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза мембранопатологических процессов при РС.

Заключение

Рассеянный склероз характеризуется значительной клинической гетерогенностью, проявляющейся различиями в возрасте дебюта, характере неврологической симптоматики и темпах прогрессирования в зависимости от типа течения заболевания.

Прогредиентные формы РС (ВПРС и ППРС) ассоциированы с более выраженным неврологическим дефицитом, высокой степенью инвалидизации и значительными когнитивными нарушениями по сравнению с ремиттирующим течением.

Выявленные биохимические изменения (активация перекисного окисления липидов, дефицит антиоксидантной защиты, модификация липидного состава мембран) свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в патогенезе РС, особенно при прогрессирующих формах.

Установленные корреляции между биохимическими параметрами и клиническими показателями открывают новые перспективы для разработки патогенетической терапии, направленной на коррекцию мембранопатологических процессов.

Перспективы дальнейших исследований связаны с углубленным изучением молекулярных механизмов нейродегенерации при РС, разработкой методов раннего прогнозирования течения заболевания и созданием комплексных программ нейропротекции [5, 10, 11, 14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018; 391 (10130): 1622–1636.
2. Browne P., Chandraratna D., Angood C. Atlas of multiple sclerosis. A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014; 83 (11): 1022–1024.
3. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A., et al. Multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (2): 169–180.
4. Kobelt G., Thompson A., Berg J., et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult. Scler. J. 2017; 23 (8): 1123–1136.
5. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Front. Immunol. 2019; 9: 3116.
6. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–286.
7. Katz Sand I., Lublin F.D. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Continuum (Minneap. Minn.). 2013; 19 (4 Multiple Sclerosis): 922–943.

8. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014; 85 (1): 67–75.
9. Leray E., Yaouanq J., Le Page E., et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010; 133 (7): 1900–1913.
10. Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. Lancet. 2017; 389 (10076): 1357–1366.
11. Haider L., Fischer M.T., Frischer J.M., et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. Brain. 2011; 134 (7): 1914–1924.
12. Van Horssen J., Witte M.E., Schreibelt G., de Vries H.E. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. Biochim. Biophys. Acta. 2011; 1812 (2): 141–150.
13. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. J. Neurol. 2004; 251 (3): 261–268.
14. Ljubisavljevic S. Oxidative stress and neurobiology of demyelination. Mol. Neurobiol. 2016; 53 (1): 744–758.
15. Adamczyk B., Adamczyk-Sowa M. New insights into the role of oxidative stress mechanisms in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016; 2016: 1973834.
16. Fischer M.T., Sharma R., Lim J.L., et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. Brain. 2012; 135 (3): 886–899.
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17 (2): 162–173.
18. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33 (11): 1444–1452.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12 (3): 189–198.
20. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 2000; 55 (11): 1621–1626.
21. Benedict R.H.B., Amato M.P., DeLuca J., Geurts J.J.G. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. Lancet Neurol. 2020; 19 (10): 860–871.
22. Ghaffar O., Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr. Opin. Psychiatry. 2007; 20 (3): 278–285.
23. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1840 (2): 809–817.
24. Fukai T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. Antioxid. Redox Signal. 2011; 15 (6): 1583–1606.
25. Glorieux C., Calderon P.B. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. Biol. Chem. 2017; 398 (10): 1095–1108.
26. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. IUBMB Life. 2012; 64 (5): 362–269.
27. Traber M.G., Stevens J.F. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. Free Radic. Biol. Med. 2011; 51 (5): 1000–1013.
28. Ljubisavljevic S., Stojanovic I., Cvetkovic T., et al. Erythrocytes' antioxidative capacity as a potential marker of oxidative stress intensity in neuroinflammation. J. Neurol. Sci. 2014; 337 (1–2): 8–13.

Clinical and Biochemical Characteristics of Multiple Sclerosis in the Tyumen Region: Analysis of 492 Cases with Assessment of Prognostic Factors and Pathogenetic Mechanisms

O.A. Kicherova, PhD, L.I. Reikhert, PhD, Prof.

Tyumen State Medical University

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

The aim *is to analyze the clinical, demographic, neurological, and biochemical features of 492 patients with multiple sclerosis (MS) in various types of its course – remitting (RMS), secondary-progressive (SPMS), and primary-progressive (PPMS).*
Results. *It was found that different types of MS course are characterized by significant heterogeneity. Significant differences were found in the age of onset (the earliest in RMS is 23.1 years, the latest in PPMS is 33.4 years) and gender distribution (predominance of women overall and relative predominance of men in PPMS). Neurological deficit, the degree of disability (according to the EDSS), and the frequency of cognitive impairment (54.3% overall, with progression in SPMS and PPMS) were significant in progressive forms. Biochemical analysis revealed increased lipid peroxidation (increased diene conjugates and Schiff bases), decreased antioxidant defense (SOD activity, α-tocopherol content), and modification of the lipid composition of erythrocyte membranes. Statistically significant correlations were found between biochemical parameters (phospholipase A2 activity, lipid peroxidation product levels, and SOD activity) and clinical indicators (EDSS score, progression rate).*
Conclusion. *The results confirm the important role of oxidative stress and membrane pathological processes in the pathogenesis of MS, particularly in progressive forms, and open up prospects for the development of new pathogenetic therapies.*

Keywords: *multiple sclerosis, clinical polymorphism, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, erythrocyte membranes*

[1] Тверской государственный медицинский университет

[2] Башкирский государственный медицинский университет

Тревога и депрессия у пациентов с посттравматической невропатией

М.В. Назаров[1], Л.В. Чичановская, д.м.н., проф.[1], Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.[2]

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Назаров М.В., Чичановская Л.В., Ахмадеева Л.Р. Тревога и депрессия у пациентов с посттравматической невропатией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-10-14

***Цель** – оценить показатели тревоги и депрессии у пациентов с травматической невропатией, прооперированных по поводу перелома диафиза плечевой кости, в течение 21 дня после травмы.*
***Материал и методы.** В исследовании участвовало 320 пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет с переломом диафиза плечевой кости, прооперированных в первые двое суток методом накостного остеосинтеза. Для клинической оценки тревоги и депрессии применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).*
***Результаты.** По данным HADS, у 16,5% прооперированных выявлена субклиническая тревога, у 6% – клиническая. У женщин уровень тревоги был выше, чем у мужчин. Распределение пациентов с клинической и субклинической невропатией во время первого визита и спустя три недели после травмы было одинаковым. У пациентов без невропатии прослеживалось статистически значимое уменьшение выраженности тревоги. Частота возникновения депрессии после оперативного лечения диафизарного перелома плечевой кости была невысокой: у 6,5% пациентов зафиксирована субклиническая депрессия, у двух женщин – клинически выраженная. Через три недели после травмы у пациентов с клинической и субклинической невропатией частота развития субклинической депрессии увеличилась на 1,9% в группе клинической невропатии и на 6,9% в группе субклинической. У пациентов без неврологических нарушений этот показатель снизился на 0,5%. Несмотря на рост субклинической депрессии у пациентов с невропатией, клинической депрессии на 21-е сутки после оперативного лечения не отмечалось.*
***Заключение.** Для пациентов в возрасте 18–60 лет с переломом диафиза плечевой кости, прооперированных в первые двое суток методом накостного остеосинтеза, тревога и депрессия в раннем послеоперационном периоде в целом не характерны.*

***Ключевые слова:** периферическая невропатия, тревога, депрессия*

Введение

На современном этапе особое внимание уделяется качеству жизни пациентов с хроническими заболеваниями, перенесших оперативное вмешательство [1]. Тревога и депрессия – расстройства, ухудшающие качество жизни пациентов, уменьшающие их мотивацию к реабилитации, усложняющие работу медицинского персонала и удлиняющие период пребывания в стационаре [2]. Согласно данным литературы, проявления аффективного спектра часто сопровождают травмы и оперативные вмешательства [3, 4]. В структуре переломов костей скелета на долю переломов плечевой кости приходится 1–7%, на долю переломов длинных костей – 6% [5]. При этом диафиз составляет почти 50% всех переломов плеча у лиц в возрасте до 40 лет. У лиц старше 40 лет этот показатель достигает 76%. Данная локализация переломов занимает второе место по медико-социальной значимости после переломов шейки бедра [6].

Сопутствующий травматизм лучевого нерва представляет собой проблему на стыке специальностей, поскольку не всегда своевременно оценивается

травматологом во время острой травмы. Вопрос о хирургическом пособии при травме лучевого нерва, особенно при закрытом переломе шейки плечевой кости, остается дискутабельным. Анатомический ход нерва и его тесная связь с плечевой костью обусловливают неврологические расстройства, осложняющие до 22% переломов плечевого сустава [7]. Травматические повреждения лучевого нерва, сопутствующие диафизарным переломам плечевой кости, разделяют на первичные, возникающие непосредственно во время травмы, и ятрогенные [8]. Такие травмы нередко приводят к длительной нетрудоспособности, а иногда к инвалидности. В настоящее время в неврологии существует актуальная и малоизученная проблема ранней диагностики и лечения посттравматической невропатии при переломе плечевой кости.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) представляет собой экспресс-скрининг для оценки выраженности тревоги и депрессии. Шкала, разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. и характеризующаяся высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств – тревоги и депрессии, позволяет выявлять и оценивать их тяжесть в условиях общемедицинской практики.

Цель данного исследования – провести скрининг показателей тревоги и депрессии у пациентов с травматической невропатией, прооперированных по поводу перелома диафиза плечевой кости, в течение 21 дня после травмы.

Материал и методы

Исследование серии случаев проводилось на базе кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии Тверского государственного медицинского университета в ГБУЗ ТО «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр», отделении травматологии ГБУЗ ТО «Городская клиническая больница № 1 им. В.В. Успенского», отделении травматологии ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи».

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критерии включения:

- пациенты с подтвержденным диафизарным переломом плечевой кости, полученным в результате травмы, прооперированные в первые двое суток после травмы методом накостного остеосинтеза;
- возраст больных – 18–60 лет;
- в целях исключения сопутствующей патологии выполнение: клинического и биохимического анализа крови (уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, общего холестерина, общего и прямого билирубина, креатинина), а также общего анализа мочи (в пределах референсных значений обслуживающей лаборатории).

Критерии исключения:

- сочетанные и комбинированные травмы опорно-двигательного аппарата;
- заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (воспалительные заболевания ЦНС (G00–G09), системные атрофии ЦНС (G10–G13), экстрапирамидные и другие двигательные нарушения (G20–G26), демиелинизирующие болезни ЦНС (G35–G37), иные органические и системные заболевания ЦНС);
- поражение периферической нервной системы верхних конечностей в анамнезе;
- длительное употребление лекарственных препаратов;
- наследственные нервно-мышечные заболевания;
- употребление алкоголя и психоактивных веществ;
- онкологические, эндокринные и грубые соматические заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение кровообращения третьей и четвертой стадий).

Набор статистического материала осуществлялся в рамках межкафедральной научно-исследовательской работы «Разработка маркеров диагностики и лечения посттравматических невропатий при диафизарных переломах плечевой кости», которая выполнялась на кафедре неврологии, реабилитации и нейрохирургии и кафедре травматологии с 2014 по 2016 г. Статистическому отбору подлежали пациенты, удовлетворявшие критериям включения, прооперированные в травматологических отделениях трех перечисленных выше больниц. Контроль поступлений и операций проводился еженедельно по каждому отделению. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Необходимый размер выборки был рассчитан для порогового уровня статистической значимости (альфа-ошибки) 5%, мощности (бета-ошибки) 20%, распространенности основных переменных и минимально значимых различий, установленных на основании данных литературы и выявленных в пилотном исследовании. Для расчета использовали программу COMPARE2, пакет WINPEPI®.

Таким образом, в исследование серии случаев случайным методом было отобрано 320 пациентов обоего пола с диагностированным переломом диафиза плечевой кости, прооперированных в первые двое суток от момента травмы методом накостного остеосинтеза.

Распределение обследованных по возрасту представлено на рис. 1. Мужчин насчитывалось 199 (62,2%),

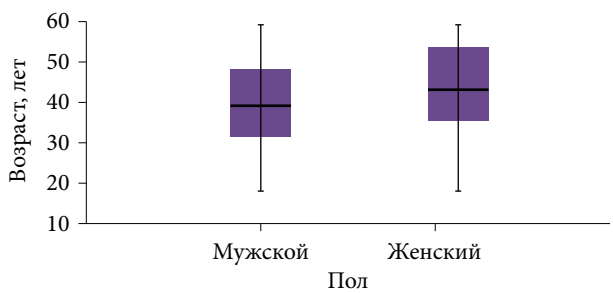


Рис. 1. Распределение обследованных по возрасту

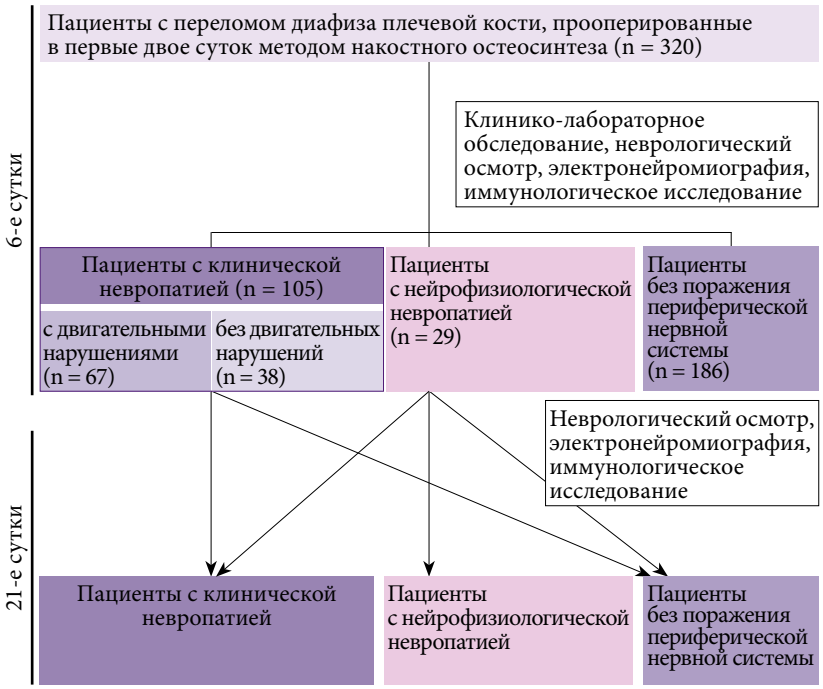


Рис. 2. Дизайн и этапы исследования

медиана возраста – 39,0 [31,0; 48,0] года, женщин – 121 (37,8%), медиана возраста – 43,0 [35,0; 54,0] года. Возрастные различия оказались статистически значимы (тест Манна – Уитни для независимых выборок; p = 0,009).

Всем пациентам выполняли клинический анализ крови по общепризнанной методике (особое внимание уделялось содержанию гемоглобина, эритроцитам, лейкоцитам и скорости оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы), общий анализ мочи. Диагноз диафизарного перелома плечевой кости подтвержден клинически и рентгенологически. По данным ультразвукового исследования нервов прооперированной руки, оперативное лечение не требовалось.

Все пациенты на шестые и 21-е сутки после операции с применением накостного остеосинтеза плечевой кости проходили неврологический осмотр по методике шкалированной оценки функции движения кисти, электронейромиографическое исследование пораженной конечности [9].

Дизайн и этапы исследования представлены на рис. 2.

Результаты

Распределение пациентов с невропатией в зависимости от баллов тревоги по шкале HADS представлено в табл. 1.

Около 77% обследованных показали нормальные результаты теста, примерно у 16,5% выявлена субклиническая тревога. Клинически выраженная тревога зарегистрирована лишь в 6% случаев (точный тест Фишера (p < 0,001) с апостериорным попарным сравнением категорий с поправкой Сидак). Мужчины были несколько более подвержены субклинической тревоге, чем женщины. Клиническая тревога чаще отмечалась у женщин (точный тест Фишера; p = 0,532).

Определенный интерес представлял анализ гипотезы о зависимости между уровнем тревоги и наличием/отсутствием невропатии (табл. 2).

Независимо от наличия/отсутствия невропатии различия распределения пациентов по уровню тревоги были статистически незначимыми (точный тест Фишера).

На 21-е сутки после оперативного лечения диафизарного перелома плечевой кости у пациентов повторно исследовали уровень тревоги по HADS (табл. 3).

Таблица 1. Распределение пациентов с невропатией в зависимости от уровня тревоги по HADS, абс. (%)

Тревога, балл	Мужчины	Женщины	Итого
0–7 (норма)	155 (77,9)	92 (76,0)	247_a (77,2)
8–10 (субклиническая)	34 (17,1)	19 (15,7)	53_b (16,6)
≥ 11 (клиническая)	10 (5,0)	10 (8,3)	20_c (6,3)
Всего	199 (100,0)	121 (100,0)	320 (100,0)

Примечание. Для сравнения по столбцам использован точный тест Фишера с апостериорным попарным сравнением категорий с поправкой Сидак. Отсутствие одинаковых буквенных индексов в ячейках одного столбца говорит о статистической значимости различий между этими ячейками. Для сравнения по строке использован точный тест Фишера.

Таблица 2. Зависимость уровня тревоги по HADS от наличия/отсутствия невропатии, абс. (%)

Тревога, балл	Пациенты с клинической невропатией (n = 105)	Пациенты с субклинической невропатией (n = 29)	Пациенты без неврологических нарушений (n = 186)
0–7 (норма)	75 (71,4)	21 (72,4)	151 (81,2)
8–10 (субклиническая)	18 (17,1)	6 (20,7)	29 (15,6)
≥ 11 (клиническая)	12 (11,4)	2 (6,9)	6 (3,2)
Всего	105 (100,0)	29 (100,0)	186 (100,0)

Таблица 3. Зависимость уровня тревоги по HADS от наличия/отсутствия невропатии на шестые и 21-е сутки, абс. (%)

Тревога, балл	Пациенты с клинической невропатией (n = 105)		Пациенты с субклинической невропатией (n = 29)		Пациенты без неврологических нарушений (n = 186)	
	6-е сутки	21-е сутки	6-е сутки	21-е сутки	6-е сутки	21-е сутки
0–7 (норма)	75 (71,4)	80 (76,2)	21 (72,4)	20 (69,0)	151 (81,2)	171 (91,9)
8–10 (субклиническая)	18 (17,1)	21 (20,0)	6 (20,7)	9 (31,0)	29 (15,6)	14 (7,5)
≥ 11 (клиническая)	12 (11,4)	4 (3,8)	2 (6,9)	0 (0,0)	6 (3,2)	1 (0,5)
p	0,121		0,387		0,053	

Как видно из табл. 3, распределение по уровню тревоги во время первого визита и на 21-е сутки после оперативного лечения среди пациентов с клинической и субклинической невропатией было идентичным.
У пациентов без неврологических нарушений наблюдалась статистически значимая тенденция к уменьшению выраженности тревоги (точный тест Фишера; p = 0,053).
В ходе исследования оценивали уровень депрессии в зависимости от пола, а также от наличия/отсутствия невропатии. Распределение пациентов с невропатией по HADS (депрессия) представлено в табл. 4.
Около 90% обследованных показали нормальные результаты теста, примерно у 6,5% была выявлена субклиническая депрессия. Клинически выраженная депрессия зарегистрирована лишь у двух женщин.
Проанализирована также динамика проявлений депрессии в зависимости от наличия невропатии (табл. 5).
На 21-е сутки после оперативного лечения частота возникновения субклинической депрессии увеличилась на 1,9% у пациентов с клинической невропатией и на 6,9% у пациентов с субклинической. У пациентов без неврологических нарушений этот показатель снизился на 0,5%. Однако данные изменения не были статистически значимы.

Обсуждение и заключение

Исследования показателей тревоги и депрессии среди пациентов, перенесших перелом костей верхних конечностей, немногочисленны. Так, согласно метаанализу C.A. Miller и соавт. [10], из шести исследований, включенных в выборку с общим числом пациентов 245, в трех у этих больных имели место признаки посттравматического стрессового расстройства в течение месяца после травмы руки. Американские исследователи [3] в небольшой выборке (39 пациентов с посттравматической ампутацией верхней конечности) зафиксировали депрессию в 51% случаев.
По данным нашего исследования с использованием HADS, у 16,5% прооперированных по поводу перелома диафиза плечевой кости выявлена субклиническая тревога. В то же время клинически выраженная тревога зарегистрирована лишь в 6% случаев. Тревога у женщин была более выраженной, чем у мужчин. Распределение по уровню тревоги во время первого визита и спустя три недели после травмы среди пациентов с клиническими и субклиническими невропатиями было идентичным (наблюдалась тенденция к незначительному снижению показателя). И лишь у пациентов без неврологических расстройств отмечалась тенденция к статистически значимому уменьшению выраженности тревоги.
Процент депрессии после оперативного лечения диафизарного перелома плечевой кости был невысок.
Через три недели после травмы у пациентов с клинической и субклинической невропатией частота развития субклинической депрессии увеличилась на 1,9% в группе клинической невропатии и на 6,9% в группе субклинической. У пациентов без неврологических нарушений данный показатель снизился на 0,5%. Несмотря на рост частоты развития субклинической депрессии в группах с невропатией, клинически выраженной депрессии на 21-е сутки после оперативного лечения не зафиксировано.
Данные проведенного скрининга свидетельствуют о меньшей представленности изученных аффективных расстройств в исследованной нами выборке по сравнению с зарубежными данными, согласно которым частота встречаемости депрессии варьирует в пределах 39–51% [4, 10, 11] и достигает 69,2% у пациентов после ампутации руки [3]. Возможно, это связано с эффективными стратегиями обезболивания в нашей выборке и коротким периодом наблюдения (21 день).
Необходимы дальнейшие более длительные исследования с анализом результатов оценки аффективных расстройств у пациентов, перенесших травмы

Таблица 4. Распределение пациентов с невропатией в зависимости от уровня депрессии по HADS, абс. (%)

Депрессия, балл	Мужчины	Женщины	Итого
0–7 (норма)	186 (93,47)	111 (91,74)	297_a (92,81)
8–10 (субклиническая)	13 (6,53)	8 (6,61)	21_b (6,56)
≥ 11 выше (клиническая)	0 (0,00)	2 (1,65)	2_c (0,63)
Всего	199 (100,00)	121 (100,00)	320 (100,00)

Примечание. Для сравнения по столбцам использован точный тест Фишера с апостериорным попарным сравнением категорий с поправкой Сидак. Отсутствие одинаковых буквенных индексов в ячейках одного столбца говорит о статистической значимости различий между этими ячейками. Для сравнения по строке использован точный тест Фишера.

Таблица 5. Зависимость выраженности депрессии по HADS от наличия/отсутствия невропатии, абс. (%)

Депрессия, балл	Пациенты с клинической невропатией (n = 105)		Пациенты с субклинической невропатией (n = 29)		Пациенты без неврологических нарушений (n = 186)	
	6-е сутки	21-е сутки	6-е сутки	21-е сутки	6-е сутки	21-е сутки
0–7 (норма)	96 (91,4)	96 (91,4)	26 (89,7)	24 (82,8)	175 (94,1)	176 (94,6)
8–10 (субклиническая)	7 (6,7)	9 (8,6)	3 (10,3)	5 (17,2)	11 (5,9)	10 (5,4)
≥ 11 (клиническая)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p	0,493		0,353		0,500	

костей и периферических нервов и оперативные вмешательства, с разделением на подгруппы в зависимости от интенсивности боли, причины травмы и невропатии (с акцентом на выделении ятрогенных повреждений в ходе хирургического вмешательства), преморбидного состояния, пола, возраста, психотипа и других клинически и социально значимых параметров.

Литература

1. Усова Н.Н., Савостин А.П., Ахмадеева Л.Р. и др. Адъювантная терапия боли в спине: результаты рандомизированного контролируемого исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 6–11.
2. Ахмадеева Л.Р., Терегулова Д.Р. Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Проблемы женского здоровья. 2012; 7 (2): 23–28.
3. Cohen-Tanugi C., Reid R., Loeffler B.J., Glenn Gaston R. The prevalence of depression and PTSD in adults with surgically managed traumatic upper-extremity amputations. Hand (NY). 2024; 19 (1): 169–174.
4. Bailey R., Kaskutas V., Fox I., et al. Effect of upper extremity nerve damage on activity participation, pain, depression, and quality of life. J. Hand Surg. Am. 2009; 34 (9): 1682–1688.
5. Боголюбский Ю.А., Файн А.М., Сачков А.В. и др. Ятрогенные повреждения лучевого нерва при остеосинтезе плечевой кости. Профилактика, диагностика и лечение. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020; 9 (1): 51–61.
6. Castoldi F., Blonna D., Assom M. Simple and complex fractures of the humerus. Milan: Springer, 2015.
7. Ljungquist K.L., Martineau P., Allan C. Radial nerve injuries. J. Hand Surg. Am. 2015; 40 (1): 166–172.
8. Боголюбский Ю.А., Файн А.М., Ваза А.Ю. и др. Травматические и ятрогенные повреждения лучевого нерва при переломах диафиза плечевой кости. Практическая медицина. 2022; 20 (4): 109–116.
9. Назаров М.В., Чичановская Л.В., Виноградова А.А. и др. Диагностические методы, используемые при диафизарных переломах плечевой кости, осложненных невропатией у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2024; 30 (5–6): 51–58.
10. Miller C.A., Peek A., Power D., et al. Psychological consequences of traumatic upper limb peripheral nerve injury: a systematic review. Hand Therapy. 2016; 22 (1).
11. Adu Y., Cox C.T., Hernandez E.J., et al. Psychology of nerve injury, repair, and recovery: a systematic review. Front. Rehabil. Sci. 2024; 5: 1421704.

Anxiety and Depression in Patients with Post-Traumatic Neuropathy

M.V. Nazarov[1], L.V. Chichanovskaya, PhD, Prof.[1], L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.[2]

[1] *Tver State Medical University*
[2] *Bashkir State Medical University*

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila_ufa@mail.ru

The aim *was to evaluate the indicators of anxiety and depression in patients with traumatic neuropathy who underwent surgery for fracture of the humerus diaphysis.*
Material and methods. *The study involved 320 patients of both sexes aged 18–60 years with a fracture of the humerus diaphysis, operated on in the first two days by the method of osseous osteosynthesis. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used for clinical assessment of anxiety and depression.*
Results. *According to HADS data, 16.5% of the operated patients had subclinical anxiety, and 6% had clinical anxiety. Women had higher anxiety levels than men. The distribution of patients with clinical and subclinical neuropathy during the first visit and three weeks after the injury was the same. In patients without neuropathy, there was a statistically significant decrease in the severity of anxiety. The incidence of depression after surgical treatment of a diaphyseal fracture of the humerus was low: 6.5% of patients had subclinical depression, and two women had clinically pronounced depression. Three weeks after the injury, in patients with clinical and subclinical neuropathy, the incidence of subclinical depression increased by 1.9% in the clinical neuropathy group and by 6.9% in the subclinical group. In patients without neurological disorders, this indicator decreased by 0.5%. Despite the increase in subclinical depression in patients with neuropathy, there was no clinical depression on the 21st day after surgical treatment.*
Conclusion. *Anxiety and depression in the early postoperative period are generally not typical for patients aged 18–60 years with a fracture of the humerus diaphysis, who underwent osteosynthesis surgery in the first two days.*

Keywords: *peripheral neuropathy, anxiety, depression*

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU

Весь ассортимент профессиональной литературы для врачей

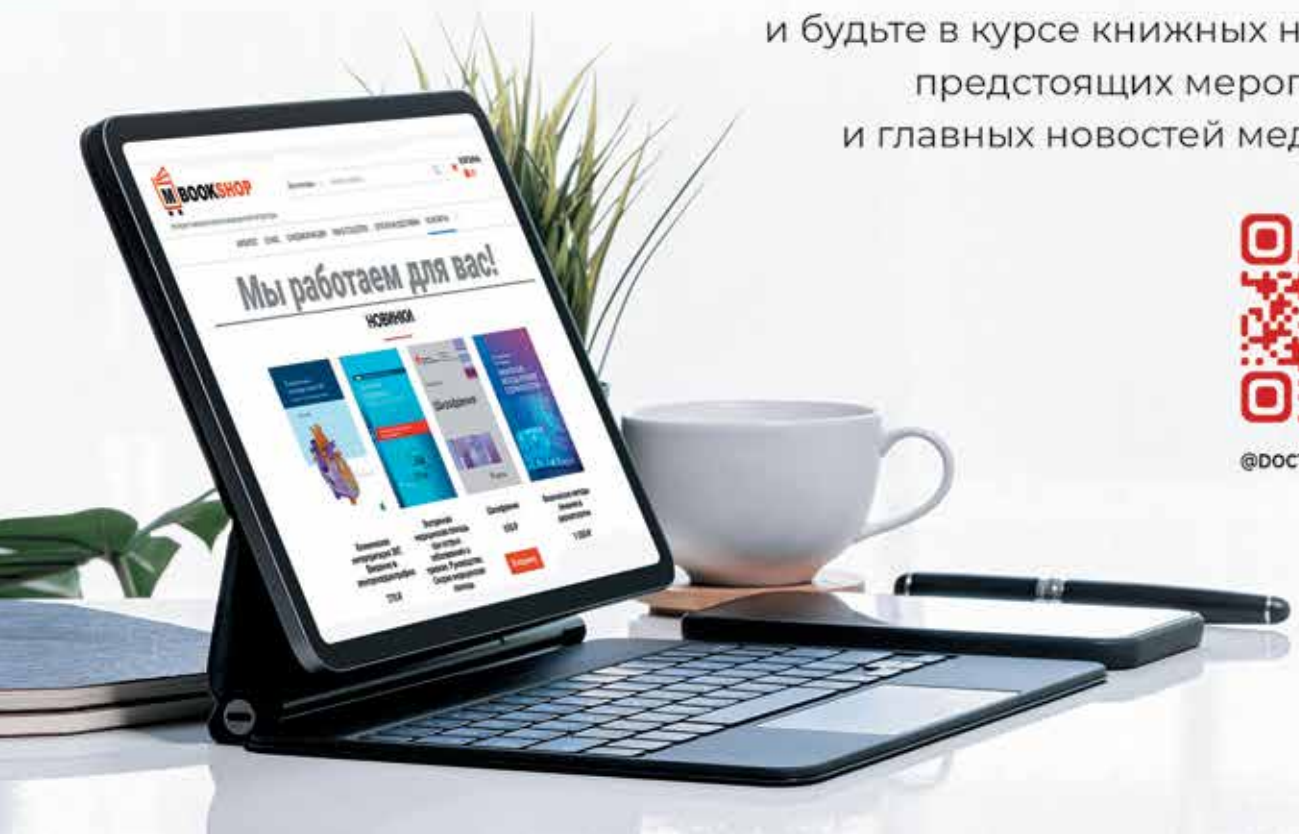
НАВИГАТОР ВРАЧА

MBOOKSHOP

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!

@DOCTOR_NAVIGATOR



Реклама

Клинико-лабораторные особенности подростков с нарушениями социально-учебного функционирования

[1] ООО «МедЛайн», сеть клиник сложного диагноза «ПланетаМед», Москва

[2] Башкирский государственный медицинский университет

[3] Клиническая больница «РЖД-Медицина», Уфа

[4] Академия наук Республики Башкортостан

М.А. Омельченко, д.м.н.[1], Т.П. Клюшник, д.м.н., проф.[1], Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.[2, 3, 4], Г.В. Ларионов[1], Т.Е. Ободзинская[1], В.О. Генералов, д.м.н., проф.[1]

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Омельченко М.А., Клюшник Т.П., Ахмадеева Л.Р. и др. Клинико-лабораторные особенности подростков с нарушениями социально-учебного функционирования. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-16-23

***Цель** – выявить клинико-психопатологические и метаболические особенности у условно здоровых подростков для их возможного отнесения к группе риска развития ментальной патологии.*

***Материал и методы.** Обследовано 19 подростков, разделенных на две группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам. Основную группу составили десять условно здоровых лиц (три девушки, семь юношей; средний возраст – 14,2 ± 1,6 года), родители которых обратились за консультацией к психиатру в рамках профилактического осмотра по поводу отдельных признаков поведенческих аномалий и нарушения социально-учебного функционирования. При проведении клинико-психопатологического и психометрического исследования по шкале депрессии Гамильтона (у всех < 8 баллов, средний балл – 5,2 ± 1,7) психиатрического диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра не установлено. Был применен опросник для прогнозирования депрессии (DEpression Early Prediction-INventory, DEEP-IN). У девяти подростков группы сравнения психических изменений не зафиксировано. Лабораторное исследование включало анализ уровня органических кислот в моче (60 показателей) для оценки воспалительного и метаболического статуса. Для статистического анализа применялся тест Манна – Уитни с расчетом дельты Клиффа.*

***Результаты.** У всех подростков выявлен хотя бы один симптом по опроснику DEEP-IN (медианное значение – 9 (8; 10)). При этом медианные значения психопатологических симптомов составили 5 (4; 5), соматических – 5 (3,25; 6). Психопатологические симптомы были представлены преимущественно эмоциональной лабильностью (60%), недостатком энергии (40%) и социальной изоляцией (40%). Среди соматических симптомов чаще встречались явления неспецифического соматического неблагополучия (70%), острые вирусные инфекции (70%), гастроинтестинальные жалобы (60%) и нарушения сна (60%). Биологические аномалии проявлялись нарушениями обмена в цикле Кребса со снижением содержания 2-кетоглутаровой и янтарной кислот ($p < 0,05$), кетогенеза со снижением уровня 3-гидроксимасляной кислоты ($p < 0,05$), а также нарушениями обмена разветвленных аминокислот ($p < 0,05$).*

***Заключение.** Выявление клинико-биохимических изменений, отличающих условно здоровых подростков основной группы от подростков группы сравнения, дает основание считать такую клинико-биологическую совокупность изменений потенциальным маркером риска развития психопатологических расстройств в дальнейшем, что требует более тщательного катамнестического наблюдения за лицами с такими нарушениями.*

***Ключевые слова:** подростки, психические изменения, биохимические маркеры*

В последние годы исследователи особое внимание уделяют поиску ранних клинических и биологических предикторов психических расстройств для проведения мероприятий по их первичной профилактике. Такая амбициозная задача обладает большим потенциалом в отношении отсрочки начала заболевания или даже его полного предотвращения с сохранением психического здоровья и высокого качества жизни. Для проведения подобных поисковых исследований необходимо правильно подобрать фокусную группу условно здоровых лиц с риском развития ментальной патологии.

Формирование указанной фокусной группы сопровождается рядом трудностей, прежде всего из-за проспективного дизайна исследований, требующих верификации развития или отсутствия развития психической патологии в ходе катамнестического наблюдения. Кроме того, так называемые продромальные симптомы не всегда свидетельствуют о психическом неблагополучии, которое может ассоциироваться с биохимическими маркерами, в том числе маркерами воспаления, развивающегося по различным сценариям [1], что позволяет предположить риск развития психического расстройства. Наконец, по данным катамнестических исследований, у подростков на инициальных этапах встречаются не только психические, но и отдельные соматические аномалии, которые в силу нестойкости и изменчивости служат своеобразным эквивалентом психопатологических расстройств и также могут рассматриваться как продромальные симптомы [2].

Как известно, начало расстройств аффективного и шизофренического спектра относится к подростковому возрасту [3], когда возникают первые неспецифические симптомы будущего заболевания. В подавляющем большинстве случаев ранними предвестниками являются отдельные депрессивные симптомы, не отвечающие по степени выраженности критериям клинического депрессивного расстройства, а также отдельные симптомы снижения уровня социально-учебного функционирования [4]. Таким образом, к клиническим факторам риска относят первые признаки изменения настроения, поведения и социальной активности в подростковом возрасте.

К биологическим маркерам риска развития психической патологии можно отнести первые признаки начинающегося хронического воспаления, а также связанного с ним окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, метаболического и энергетического дисбаланса, ключевая роль которых в патогенезе психопатологических расстройств в настоящее время не вызывает сомнений [5–8]. Поддержанию хронического воспаления способствует как генетическая предрасположенность, так и ряд экзогенных факторов: хронический стресс, нарушение микробиома кишечника, хронические соматические заболевания, образ жизни (неправильное питание, некачественный сон, недостаточная физическая активность и проч.) [9, 10]. Как следствие – чрезмерная активация иммунной системы, сопровождающаяся повышением уровня провоспалительных молекул и изменением гематологических коэффициентов воспаления [11, 12], увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, индукция и/или поддержание нейровоспаления и развитие психопатологической симптоматики.

Предположительно изменение уровня молекулярных маркеров, отражающих нарушение указанных патофизиологических процессов, может дополнить выявленные при клиническом обследовании отдельные нарушения настроения, поведения и функционирования у условно здоровых подростков. Наблюдение за изменением таких маркеров в дальнейшем призвано обеспечить более тщательную оценку динамики психических расстройств.

В настоящее время отмечается дефицит клинико-биологических исследований ранних этапов психической патологии. При этом в отечественной литературе нам не удалось найти подобных публикаций, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель данного пилотного исследования – выявить клинико-психопатологические и метаболические особенности у условно здоровых подростков с отдельными изменениями настроения, поведенческими аномалиями, снижением успеваемости, конфликтными взаимоотношениями и сопоставить их с данными подростков без указанных изменений психики.

Материал и методы

В пилотное исследование было включено 19 подростков, разделенных на две группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам. Исследуемую (основную) группу составили десять условно здоровых подростков (три девушки, семь юношей; средний возраст – 14,2 ± 1,6 года), родители которых обратились за консультацией к психиатру в рамках профилактического осмотра. Причиной обращения за консультацией стали отдельные изменения настроения, поведенческие аномалии, снижение успеваемости, конфликтные взаимоотношения. Группу сравнения представляли девять подростков без изменений психики.

Критерии включения:

- возраст 12–17 лет;
- согласие подростка и родителей на участие в исследовании;
- наличие отдельных жалоб на состояние психического здоровья и/или нарушение в социально-учебном функционировании;
- балл по шкале депрессии Гамильтона < 8, что соответствует норме.

Критерии невключения:
- наличие очерченной клинической симптоматики, соответствующей диагностическим критериям психической патологии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра;
- стойкое снижение учебно-социальной адаптации в течение не менее 12 месяцев до обследования;
- отчетливые негативные изменения личности;
- соматические и неврологические заболевания в стадии обострения;
- острые воспалительные заболевания.

Для верификации отсутствия текущего депрессивного состояния применяли шкалу депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Все подростки набрали менее 8 баллов, средний балл по шкале – 5,2 ± 1,7.

У всех участников исследования применяли опросник для прогнозирования депрессии (DEpression Early Prediction-INventory, DEEP-IN) [13].

Лабораторное обследование заключалось в определении уровня органических кислот (60 метаболитов) в моче подростков с использованием высокочувствительного аналитического метода газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (лаборатория «Хромолаб»). Органические кислоты – соединения, образующиеся в результате многочисленных обменных реакций и являющиеся промежуточными продуктами распада белков, жиров, углеводов, витаминов и других соединений. Исследование на органические кислоты дает комплексное представление о воспалительном и метаболическом статусе и позволяет оценить выработку клеточной энергии, детоксикацию, обмен нейромедиаторов, выявить дефицит витаминов и антиоксидантов, окислительный стресс, избыточный рост ряда кишечных микроорганизмов, то есть многих процессов, связанных с развитием как соматической, так и психической патологии.

Энергетический метаболизм оценивали по уровню метаболитов катаболического обмена, отражающих статус гликолиза (молочная, пировиноградная кислоты), цикл Кребса (лимонная, цис-аконитовая, изолимонная, 2-кетоглутаровая, янтарная, фумаровая, яблочная кислоты), кетогенез (ацетоуксусная, 3-гидроксимасляная, малоновая кислоты), бета-окисление (глутаровая, себациновая, адипиновая, субериновая, этилмалоновая кислоты), достаточность обмена коэнзима Q10 (меглутол), обмен разветвленных аминокислот (2-кетоизовалериановая, 3-метил-2-оксовалериановая, 4-метил-2-оксовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая, 2-гидроксиизовалериановая, 3-метилглутаровая кислоты, изовалерилглицин, 3-метилкротонилглицин).

Интоксикационно-детоксикационный статус оценивали по метаболитам, отражающим состояние систем печеночной детоксикации: кофакторного метилирования (формиминоглутаминовая, метилмалоновая кислоты), синтеза глутатиона (2-гидроксимасляная, пироглутаминовая кислоты), процессов конъюгации с глицином (бензойная, гиппуровая кислоты), а также интоксикаций – эндогенных (N-ацетил-L-аспартиковая, оротовая, в том числе молочная, фумаровая, ацетоуксусная, 3-гидроксимасляная кислоты) и связанных с дисбиозом кишечника (трикарбаллиловая, 3-индолилуксусная, кофейная, винная, лимонно-яблочная кислоты).

В качестве маркеров воспаления использовались метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана (кинуреновая, ксантуреновая, хинолиновая, пиколиновая кислоты).

Значения показателей метаболитов органических кислот в моче подростков основной группы (n = 10) и группы сравнения соответствующего возраста без поведенческих и функциональных аномалий (n = 9) сопоставляли с референсными интервалами, предоставленными лабораторией. Определяли долю пациентов в исследуемых группах с концентрациями метаболитов, выходящими за пределы референсных интервалов.

Все несовершеннолетние участники исследования и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 3 апреля 2025 г.).

Статистические методы включали оценку параметрического распределения с расчетом коэффициента Шапиро – Уилка. Из-за отсутствия нормального распределения показателей для оценки статистической значимости различий между группами применяли тест Манна – Уитни с расчетом дельты Клиффа. Последняя позволяет оценить размер эффекта различия между группами. В частности, в отсутствие у показателей статистической значимости по тесту Манна – Уитни размер эффекта может оцениваться как умеренный при значениях $0{,}147 \le d < 0{,}33$, большой – $0{,}33 \le d < 0{,}474$, очень большой – $d \ge 0{,}475$ [14]. Статистический анализ выполняли с помощью программ MS Excel, Statistica.

Результаты

На момент обследования у всех подростков выявлялся хотя бы один симптом по опроснику DEEP-IN. Медианное значение набранных по опроснику продромальных симптомов составило 9 (8; 10). У всех подростков также были обнаружены психопатологические симптомы (медианные значения – 5 (4; 5)) и соматические симптомы (медианные значения – 5 (3,25; 6)).

Частота встречаемости психопатологических и соматических симптомов по опроснику DEEP-IN показана на рис. 1.

Среди психопатологических симптомов чаще всего встречалась эмоциональная лабильность (60%), которая проявлялась более длительными и яркими эмоциональными реакциями в ответ на внешние провоцирующие факторы, а также аутохтонно возникающие колебания настроения в течение дня. С равной частотой (по 40%) фиксировались недостаток энергии, социальная изоляция и трудности концентрации внимания. Подростки отмечали повышенную утомляемость в течение дня, жаловались на усталость и недостаток энергии, отказывались от посещения кружков и секций, в которые ранее с удовольствием ходили после школы. Отмечалась социальная изоляция с отказами проводить время в компании друзей и родственников. Возникали трудности с концентрацией внимания при выполнении учебных задач, что сопровождалось отвлекаемостью, невозможностью сосредоточиться на одном деле. В ответ на уговоры и требования со стороны родителей подростки демонстрировали реакции раздражения с элементами вербальной и/или физической агрессии.

Среди соматических симптомов на первый план выходили явления неспецифического соматического неблагополучия (70%) с неприятными или болезненными ощущениями в проекции внутренних органов (преимущественно сердце, желудок, кишечник) или конечностей (мышечные и суставные феномены), которые при физикальном и инструментальном обследовании не обнаруживали отчетливой патологической почвы. В 70% случаев у подростков в последние 12 месяцев участились случаи развития острых вирусных и бактериальных инфекций (чаще ларингит, ринит), воспалительных заболеваний кожи (юношеские акне). У 60% подростков имели место отчетливые гастроинтестинальные жалобы не только с болью в различных отделах желудочно-кишечного тракта, но и с другими симптомами (тошнота, отвращение к определенным пищевым продуктам, рвота, изменение веса). В 60% случаев подростки жаловались на нарушения сна с трудностями засыпания или частыми ночными пробуждениями, при этом ранние пробуждения для них были нехарактерны. У половины обследованных отмечались респираторные жалобы с ощущением неполноты вдоха, одышкой на фоне отсутствия заболеваний дыхательных путей.

В таблице представлены результаты анализа мочи на органические кислоты, достоверно отличающиеся в обследуемых группах как по тесту Манна – Уитни, так и по размеру эффекта различия (дельта Клиффа).

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что статистически достоверные отличия энергетического метаболизма между группой сравнения и основной группой выявлены по показателям цикла Кребса, кетогенеза, обмена разветвленных аминокислот. При этом наблюдалось

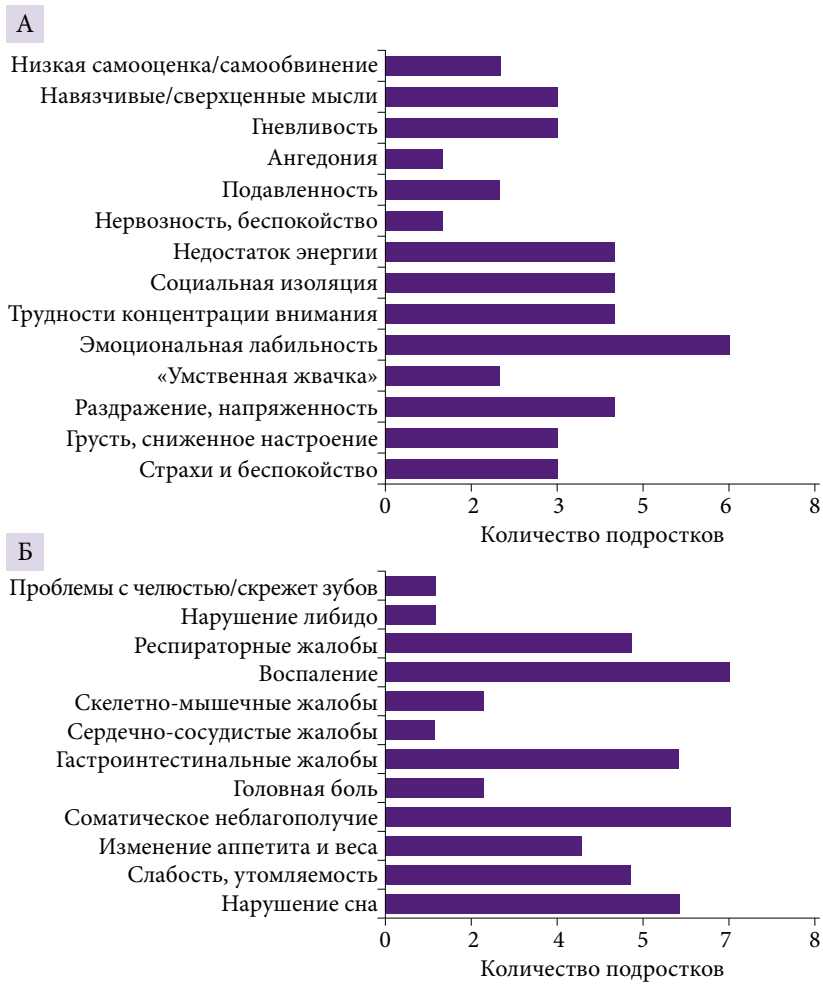


Рис. 1. Частота встречаемости продромальных психопатологических (А) и соматических (Б) симптомов по опроснику DEEP-IN

как повышение, так и уменьшение концентрации метаболитов в моче.

В цикле Кребса выявлено статистически значимое снижение уровней 2-кетоглутаровой и янтарной кислот (тест Манна – Уитни) и некоторое увеличение содержания цис-аконитовой, изолимонной и фумаровой кислот (рис. 2).

При анализе кетогенеза установлено статистически достоверное снижение содержания 3-гидроксимасляной кислоты, что согласуется с выявленным увеличением уровня малоновой кислоты, ингибирующей транспорт жирных кислот в митохондрии [15].

Анализ обмена разветвленных аминокислот выявил статистически значимое снижение уровня ряда первичных метаболитов – 2-кетоизовалериановой (тест Манна – Уитни) и 3-метил-2-оксовалериановой кислоты и повышение содержания ряда вторичных – 3-метилглутаровой кислоты (тест Манна – Уитни) и 3-метилкротонилглицина. Дисбаланс гликолиза проявлялся в разнонаправленных изменениях уровней метаболитов (молочная, пировиноградная кислоты) (рис. 3).

Содержание метаболитов в моче

Показатель, ммоль/л креатинина	Основная группа (n = 10), Me (Q1–Q3)	Группа сравнения (n = 9), Me (Q1–Q3)	Референсные интервалы	p	Дельта Клиффа
Метаболиты энергетического метаболизма					
Молочная кислота	6,795 (5,454–38,590)	16,072 (9,8360–36,593)	4,529–30,030	0,229	0,361
Пировиноградная кислота	16,726 (11,619–20,534)	11,115 (9,6300–15,402)	4,019–24,00	0,532	0,194
Цис-аконитовая кислота	26,905 (18,349–45,317)	16,925 (13,7250–23,379)	13,740–49,160	0,268	0,333
Изолимонная кислота	37,501 (22,971–60,740)	32,473 (22,460–37,873)	15,360–69,530	0,423	0,250
2-кетоглутаровая кислота	2,511 (1,590–4,200)*	5,573 (4,4540–7,430)	0,633–6,308	0,011*	0,722
Янтарная кислота	2,551 (0,716–7,875)*	6,752 (4,652–15,691)	1,293–11,295	0,046*	0,583
Фумаровая кислота	0,701 (0,412–3,309)	0,3800 (0,292–0,441)	0,084–0,708	0,059	0,556
Ацетоуксусная кислота	0,0109 (0,0069–0,0174)	0,0094 (0,007–0,011)	0,0024–0,0482	0,370	0,278
3-гидроксимасляная кислота	2,086 (1,617–4,774)*	7,955 (4,499–10,399)	0,403–30,664	0,011*	0,722
Малоновая кислота	0,915 (0,553–1,308)	0,393 (0,281–0,668)	0,170–1,052	0,114	0,472
Глутаровая кислота	0,253 (0,190–0,377)	0,428 (0,216–0,553)	0,110–0,980	0,200	0,389
Себациновая кислота	0,162 (0,085–0,503)*	0,061 (0,055–0,092)	0,013–0,159	0,036*	0,597
Меглутол	6,949 (4,313–8,637)	7,262 (4,916–15,825)	3,536–11,338	0,423	0,250
2-кетоизовалериановая кислота	0,284 (0,199–0,308)*	0,384 (0,320–0,495)	0,166–1,308	0,027*	0,639
3-метил-2-оксовалериановая кислота	0,754 (0,340–0,868)	0,960 (0,740–1,614)	0,398–3,810	0,093	0,500
3-гидроксиизовалериановая кислота	5,125 (3,707–9,674)	9,3930 (5,346–10,056)	3,114–15,740	0,200	0,389
2-гидроксиизовалериановая кислота	0,082 (0,054–0,1550)	0,182 (0,071–0,266)	0,063–0,557	0,321	0,306
3-метилкротонилглицин	0,258 (0,165–0,592)	0,107 (0,084–0,248)	0,361–3,794	0,200	0,389
3-метилглутаровая кислота	0,5515 (0,315–0,711)*	0,124 (0,102–0,174)	0,282–1,515	0,000*	1,000
Метаболиты интоксикационно-детоксикационного статуса					
Глицериновая кислота	2,429 (1,308–3,056)*	4,987 (4,048–15,444)	1,222–6,159	0,002*	0,833
Метилмалоновая кислота	1,014 (0,652–1,503)*	1,933 (1,767–2,113)	0,419–2,884	0,004*	0,806
2-гидроксимасляная кислота	0,584 (0,492–0,692)*	0,186 (0,143–0,228)	0,123–0,770	0,002*	0,861
Пироглутаминовая кислота	11,975 (9,767–14,965)	13,754 (11,214–15,480)	5,810–31,040	0,743	0,111
Бензойная кислота	0,840 (0,508–2,092)	1,475 (1,153–3,067)	0,113–1,178	0,114	0,472
Гиппуровая кислота	370,198 (132,769–501,559)*	114,904 (61,170–154,365)	63,420–449,110	0,046*	0,583
Гиппуровая кислота, ммоль/л	5,386 (1,545–10,408)*	1,150 (0,568–1,520)	0,472–3,975	0,036*	0,611
N-ацетил-L-аспартиковая кислота	2,684 (1,387–3,427)	3,604 (3,309–4,640)	1,031–9,850	0,167	0,417
Трикарбаллиловая кислота	0,801 (0,561–1,705)	0,862 (0,596–2,044)	0,076–0,752	0,888	0,056
3-индолилуксусная кислота	1,624 (0,812–1,926)	2,062 (1,445–2,771)	1,272–5,490	0,139	0,444
Кофейная кислота	0,151 (0,122–0,265)	0,126 (0,083–0,230)	0,0648–0,3107	0,370	0,278
Винная кислота	0,723 (0,269–1,371)	1,665 (1,198–2,853)	0,524–8,680	0,074	0,528
Лимонно-яблочная кислота	1,549 (1,096–2,823)	3,242 (2,004–4,110)	0,903–8,060	0,200	0,389

* Межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$, тест Манна – Уитни.

Примечание. Представленные метаболиты (кроме пироглутаминовой и трикарбаллиловой кислот) обладают умеренным и более размером эффекта по дельте Клиффа.

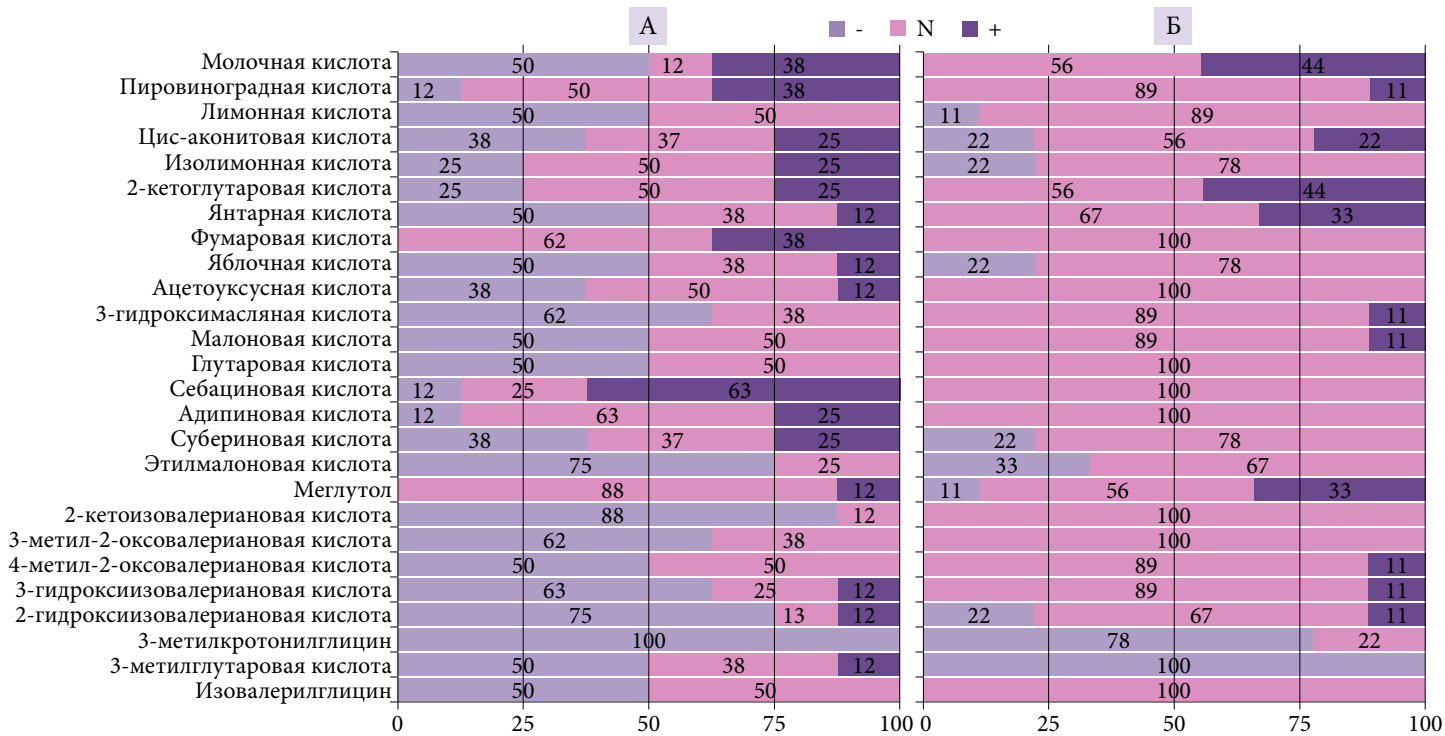
Обсуждение

Полученные данные позволяют предположить, что возникновение первых продромальных симптомов, свидетельствующих о начальных признаках нарушения социального и учебного функционирования, имеет биологическую основу. В первую очередь это проявляется дисбалансом энергетического метаболизма с превалированием дефицитарности цикла Кребса и углеводного обмена при активации компенсаторного процесса – катаболизма разветвленных аминокислот, но не процесса кетогенеза жирных кислот. Эти данные говорят о субкомпенсированной митохондриальной дисфункции.

Оценка маркеров детоксикационного статуса выявила статистически значимые отличия в уровнях 2-гидроксимасляной и гиппуровой кислот: в основной группе наблюдалось умеренное увеличение этих показателей. Повышение содержания 2-гидроксимасляной кислоты указывает на усиленный синтез глутатиона [16], что является признаком активации антиоксидантной системы и индикатором повышенной токсической нагрузки.

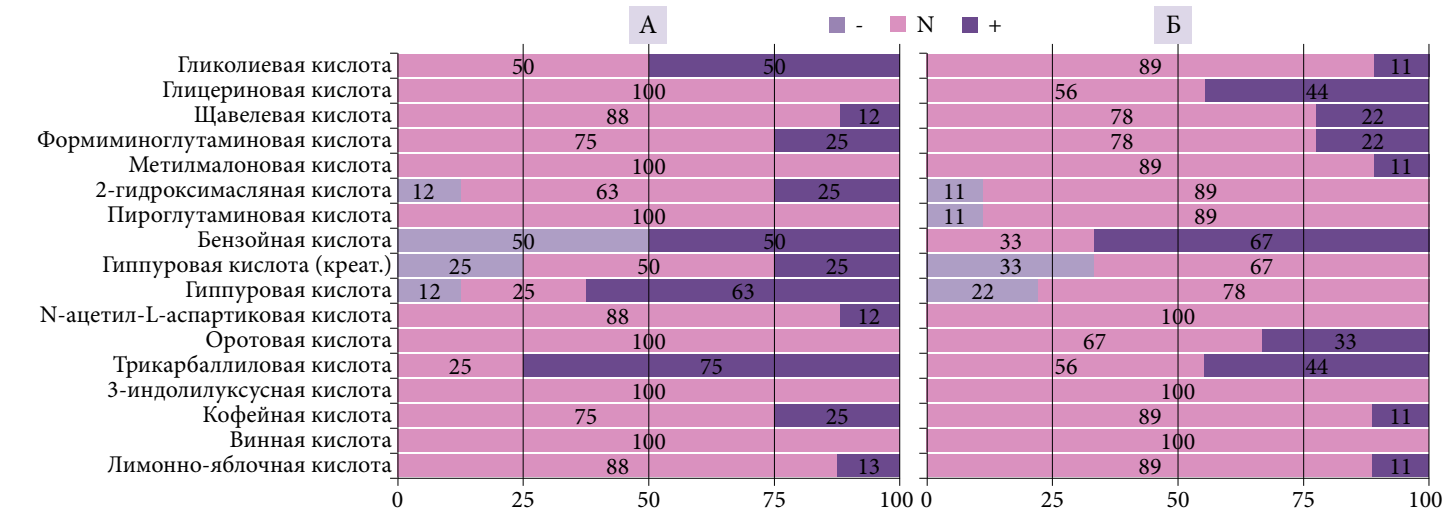
Оценка процессов конъюгации бензойной кислотой с глицином, приводящих к образованию гиппуровой кислоты в печени, указывает на активацию детоксикационного процесса, что дополняет также статистическое значимое увеличение уровня гиппуровой кислоты [17, 18].

Содержание маркеров нарушения микробиома (уровни бензойной и трикарбаллиловой кислот) было повышено в обеих группах по сравнению



Примечание. - – доля подростков с уровнем метаболитов меньше нижнего референсного предела. N – доля подростков с уровнем метаболитов, входящим в референсные интервалы. + – доля подростков с уровнем метаболитов, выходящим за верхний референсный предел.

Рис. 2. Процентное соотношение подростков основной группы (А) и группы сравнения (Б) по метаболитам энергетического метаболизма



Примечание. - – доля подростков с уровнем метаболитов меньше нижнего референсного предела. N – доля подростков с уровнем метаболитов, входящим в референсные интервалы. + – доля подростков с уровнем метаболитов, выходящим за верхний референсный предел.

Рис. 3. Процентное соотношение подростков основной группы (А) и группы сравнения (Б) по метаболитам интоксикационно-детоксикацинного статуса

с референсными интервалами. Однако, как показывает проведенный анализ, в основной группе нарушение микробиома сопровождалось субкомпенсированным статусом энергетического метаболизма, митохондриальной функции, а также активацией систем детоксикации.

Изменений показателей маркеров хронического воспаления, оцениваемого по метаболитам кинуренинового пути триптофана, не выявлено. Вероятно, для оценки воспалительного статуса необходимо расширить лабораторную панель маркеров.

Таким образом, в клинической группе наблюдается дизрегуляция энергетического метаболизма, связанная с разнонаправленными изменениями метаболитов цикла Кребса, а также с недостаточной активацией компенсаторных путей образования энергосубстратов. Дисбаланс метаболитов энергетического обмена указывает на формирование субкомпенсированной митохондриальной дисфункции, что может быть обусловлено как нарушением микробиома, так и вторичным функциональным дефицитом кофакторных систем [19].

Что касается практической значимости проведенного исследования, возможно, полученные данные о метаболических аномалиях, которые сопровождают первые клинические признаки нарушения функционирования, послужат основой для создания превентивных медикаментозных протоколов, направленных на коррекцию энергетических процессов в клетке. Дальнейшие исследования в этой области позволят оценить возможность применения препаратов, нормализующих функцию митохондрий, оказывающих антиоксидантное действие и восполняющих дефицит дезинтоксикационных систем организма, на ранних этапах психических расстройств. Это может способствовать развитию нового профилактического направления в психиатрии, касающегося медикаментозной коррекции иммуномитохондриальных нарушений.

Ограничения исследования связаны прежде всего с малой выборкой обследованных, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на общую популяцию. Недостаточно и клинических данных, верифицирующих выявленные психические и соматические симптомы как продромальные, из-за отсутствия катамнестического обследования участников исследования. Для более полной оценки биохимических нарушений у подростков клинической группы необходимы дополнительные лабораторные показатели. Тем не менее настоящая пилотная работа задает вектор для будущих проспективных поисковых направлений, включающих комплексную оценку клинических и биохимических аномалий на ранних этапах для последующего создания валидных предикторов ментальной патологии.

Заключение

В основной группе отдельные аффективные, поведенческие аномалии и нарушения социально-учебного функционирования сопровождались отчетливыми биологическими нарушениями, в первую очередь связанными с активацией детоксикационных систем, дисбалансом энергетического обмена и субкомпенсированной митохондриальной дисфункцией, включающей также окислительный стресс. При этом собственно маркеров активации воспаления по уровню метаболитов кинуренинового пути не обнаружено. Мы считаем, что выявление клинико-биохимических изменений, отличающих условно здоровых подростков основной группы от подростков группы сравнения, дает основание считать такую клинико-биологическую совокупность изменений потенциальным маркером риска развития психопатологических расстройств в дальнейшем, что требует более тщательного катамнестического наблюдения за лицами с такими нарушениями.

Литература

1. Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., et al. Progress and future directions in research on the psychosis prodrome: a review for clinicians. Harv. Rev. Psychiatry. 2016; 24 (2): 87–103.
2. Ji Y., Liu Z.Z., Jia C.X., et al. Associations between somatic symptoms and suicidal behavior: a cohort study in Chinese adolescents. BMC Psychol. 2025; 13 (1): 788.
3. Uhlhaas P.J., Davey C.G., Mehta U.M., et al. Towards a youth mental health paradigm: a perspective and roadmap. Mol. Psychiatry. 2023; 28: 3171–3181.
4. Chen Y.F., Yeh T.P., Hsu H.C., et al. Clinical symptoms of the prodromal stage preceding serious mental illness in Taiwanese young adults: a qualitative study. BMC Psychiatry. 2025; 25 (1): 187.
5. Morris G., Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. BMC Med. 2015; 13: 68.
6. Hollis F., Pope B.S., Gorman-Sandler E., et al. Neuroinflammation and mitochondrial dysfunction link social stress to depression. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2022; 54: 59–93.
7. Garés-Caballer M., Sánchez-Ortí J.V., Correa-Ghisays P., et al. Immune-inflammatory biomarkers predict cognition and social functioning in patients with type 2 diabetes mellitus, major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a 1-year follow-up study. Front. Neurol. 2022; 13: 883927.
8. Upthegrove R., Khandaker G.M. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2020; 44: 49–66.
9. Furman D., Campisi J., Verdin E., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat. Med. 2019; 25: 1822–1832.

10. Sun Y., Koyama Y., Shimada S. Inflammation from peripheral organs to the brain: how does systemic inflammation cause neuroinflammation? Front. Aging Neurosci. 2022; 14: 903455.
11. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2024; 58 (1): 47–55.
12. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N. et al. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: a scoping review. Consortium Psychiatricum. 2024; 5 (2): 45–61.
13. Meisenzahl E., Wege N., Stegmüller V., et al. Clinical high risk state of major depressive episodes: assessment of prodromal phase, its occurrence, duration and symptom patterns by the instrument the DEpression Early Prediction-INventory (DEEP-IN). J. Affect. Disord. 2024; 351: 403–413.
14. Macbeth G., Razumiejczyk E., Ledesma R.D. Cliff´s Delta Calculator: un programa para calcular el tamaño del efecto no paramétrico al comparar dos grupos de observaciones. Universitas Psychologica. 2011; 10 (2): 545.
15. Rasmussen B.B., Holmbäck U.C., Volpi E., et al. Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. J. Clin. Invest. 2002; 110 (11): 1687–1693.
16. Yang K., Zhao H., Gao M., et al. Rutin attenuates oxidative stress responses and hepatocyte metabolomics in β-hydroxybutyric acid-induced hepatocyte injury in calves. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26: 5878.
17. Beyoğlu D., Smith R.L., Idle J.R. Dog bites man or man bites dog? The enigma of the amino acid conjugations. Biochem. Pharmacol. 2012; 83 (10): 1331–1339.
18. Irwin C., van Reenen M., Mason S., et al. Contribution towards a metabolite profile of the detoxification of benzoic acid through glycine conjugation: an intervention study. PLoS One. 2016; 11 (12): e0167309.
19. Bomer N., Pavez-Giani M.G., Grote Beverborg N., et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? J. Intern. Med. 2022; 291 (6): 713–731.

Clinical and Laboratory Features of Adolescents with Impaired Social and Educational Functioning

M.A. Omelchenko, PhD[1], T.P. Klyushnik, PhD, Prof.[1], L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.[2, 3, 4], G.V. Larionov[1], T.Ye. Obodzinskaya[1], V.O. Generalov, PhD, Prof.[1]

[1] MedLine LLC, a Network of Clinics for Complex Diagnosis PlanetaMed, Moscow
[2] Bashkir State Medical University
[3] Clinical Hospital 'Russian Railways-Medicine', Ufa
[4] Academy of Sciences of Bashkortostan Republic

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila_ufa@mail.ru

The aim *is to identify clinical, psychopathological and metabolic features in conditionally healthy adolescents for possible attribution to the risk group for developing mental pathology.*
Material and methods. *Nineteen teens were included into the study: the main group included 10 conditionally healthy adolescents (3 girls, 7 boys; average age 14.2 ± 1.6 years) were examined, whose parents applied for preventive examination for certain signs of behavioral abnormalities and impaired social and educational functioning. When conducting clinical, psychopathological and psychometric studies on the Hamilton depression scale (all had less than 8 points, an average score of 5.2 ± 1.7), no psychiatric diagnosis was established according to ICD-10. We used DEpression Early Prediction-INventory (DEEP-IN). The comparison group included 9 teens of the similar age with no psychic changes. The laboratory study included an analysis of organic acids in urine (60 indicators) to assess the inflammatory and metabolic status. The Mann – Whitney test with the Cliff delta calculation was used for statistical analysis.*
Results. *All adolescents had at least one symptom according to the DEEP-IN questionnaire (median value 9 (8; 10)), while the median values of psychopathological symptoms were 5 (4; 5), and somatic – 5 (3.25; 6). Psychopathological symptoms were mainly represented by emotional lability (60%), lack of energy (40%), and social isolation (40%). Among the somatic symptoms, the phenomena of nonspecific somatic distress (70%), increased frequency of acute viral infections (70%), gastrointestinal complaints (60%) and sleep disorders (60%) were more common. Biological anomalies were manifested by metabolic disorders in the Krebs cycle with a decrease in 2-ketoglutaric and succinic acids ($p < 0.05$), ketogenesis with a decrease in 3-hydroxybutyric acid ($p < 0.05$), as well as metabolic disorders of branched amino acids ($p < 0.05$).*
Conclusion. *The identified clinical and biochemical changes that distinguish the healthy adolescents of the main group from the adolescents of the comparison group may let us consider such a clinical and biological set of changes as a possible marker of the risk of developing psychopathological disorders in the future, which requires more thorough follow-up of individuals with identified disorders.*

Keywords: *adolescents, psychic changes, biochemical markers*

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий

Новые возможности лечения дорсалгии: от проблемы к решению

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.[1], А.Ю. Казаков, д.м.н., проф.[1], К.Ю. Казаков[1], З.Х. Осмаева[2], А.В. Чугунов[1]

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Казаков К.Ю. и др. Новые возможности лечения дорсалгии: от проблемы к решению. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-24-30

Дорсалгия – один из наиболее распространенных скелетно-мышечных синдромов, ассоциированный со значительным снижением качества жизни пациентов и высокими расходами на лечение и реабилитацию. У пациентов с дорсалгией широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, действие которых основано прежде всего на подавлении активности циклооксигеназ. Вместе с тем исключительный интерес представляют препараты, способные подавлять процессы воспаления за счет других фармакологических эффектов, в частности угнетения активности ядерного фактора каппа В. К таким препаратам относится пелубипрофен (Пелубио). В статье рассматриваются результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности препарата. Результаты анализа позволяют рассматривать препарат Пелубио как перспективное средство для лечения пациентов с дорсалгией.

Ключевые слова: *дорсалгия, поясничная боль, ядерный фактор каппа В, пелубипрофен, Пелубио, лечение*

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности дорсалгия (синонимы: поясничная боль, синдром боли в нижней части спины), представляют собой исключительно сложную проблему современной медицины. Несмотря на несомненные достижения в понимании патогенеза болевых синдромов, разработку и внедрение в повседневную практику эффективных и доступных способов их диагностики и лечения, существенных положительных изменений эпидемиологических показателей (распространенности, заболеваемости, бремени болезни и проч.) дорсалгии не наблюдается. Результаты анализа большого числа эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что дорсалгия – одна из наиболее частых причин снижения показателей качества жизни и увеличения числа лет, прожитых с заболеванием, в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации [1, 2]. Жалоба на боль в спине, представляющая собой междисциплинарную проблему, звучит чаще других на приеме врача общей практики, терапевта, невролога, ревматолога.

Современные представления о патогенезе дорсалгии

Исходя из современных представлений, возникновение дорсалгии связано с дисфункцией структур суставно-связочного аппарата и мышц, формирующимися дегенеративными изменениями межпозвонковых дисков, замыкательных пластинок и дугоотростчатых суставов. Патологические изменения начинаются в хрящевой ткани, фиброзном кольце и пульпозном ядре межпозвонковых дисков и обусловлены постоянными механическими нагрузками и связанными с ними гибелью клеток (хондроциты, синовиоциты), деполимеризацией и уменьшением содержания протеогликанов [3]. По мере старения развиваются и прогрессируют нарушения васкуляризации межпозвонкового диска, скорость разрушения протеогликанов опережает темпы их синтеза, нарушается целостность коллагенового каркаса, что приводит к дегенерации межпозвонкового диска и замыкательных пластинок тел позвонков [4]. Пульпозное ядро при этом утрачивает амортизирующие функции. В результате усиливается повреждающее механическое воздействие на уже уязвимое фиброзное кольцо, в нем возникают трещины и разрывы.

Вследствие гибели хондроцитов и клеток синовиальной сумки, накопления продуктов разрушения межклеточного матрикса активируются процессы воспаления в поврежденных структурах позвоночника (дугоотростчатые суставы, межпозвонковый диск, мышцы, сухожилия, связки). По мере старения организма ускоряются процессы разрушения фиброзного кольца и пульпозного ядра межпозвонкового диска, в ответ на которые активируется синтез интерлейкина (ИЛ) 1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа [5]. Указанные провоспалительные цитокины связаны с различными процессами формирования дорсалгии,

включая непосредственно воспаление с формированием локального отека и болевого синдрома [6]. Кроме того, провоспалительные цитокины участвуют в изменении функционального состояния нейронов узла заднего корешка, а также вставочных нейронов заднего рога спинного мозга, обеспечивающем более легкое проведение болевых импульсов в центральную нервную систему. Данные процессы представляют исключительный интерес, поскольку лежат в основе формирования алгогенной структуры, в которую вовлечены не только измененные элементы опорно-двигательного аппарата, но и различные отделы нервной системы [7]. Избыточная экспрессия ИЛ-1-бета и ФНО-альфа и других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), с одной стороны, способствует прогрессированию дегенеративных процессов в тканях суставов, с другой – поддерживает локальный болевой синдром и приводит к развитию радикулопатии. В условиях воспаления наблюдается активация процессов неадаптивной, не имеющей защитно-приспособительного характера нейропластичности (аберрантная нейропластичность) в виде арборизации отростков сенсорных нейронов и формирования новых болевых рецепторов [8]. На фоне постоянного притока болевой импульсации меняется деятельность заднего рога спинного мозга, постепенно утрачивающего способность блокировать прохождение сигналов от ноцицепторов. В случае персистирования болевого синдрома происходит структурно-функциональная перестройка подкорковых и корковых систем анализа и восприятия болевых сигналов, что создает основу для развития хронического болевого синдрома, который может приобретать черты нейропатического [9]. Более высокая активность указанных патологических процессов наблюдается у пациентов с сопутствующими метаболическими расстройствами, включая сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром [10, 11]. Взаимоотягощающее действие комплекса заболеваний в значительной степени обусловлено поддержанием процессов хронического воспаления.

Важно также, что ИЛ-1-бета и ФНО-альфа способны активировать сигнальные пути, связанные с транскрипционным ядерным фактором каппа B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB). В ответ на воздействие механического стресса, воспаления, окислительного стресса, влияние различных токсинов путем сложных биохимических реакций NF-kB поступает из цитоплазмы в ядро клетки, где оказывает регулирующее влияние на большое количество генов, связанных с такими важными процессами, как пролиферация и дифференциация клеток, ангиогенез, воспаление, запрограммированная гибель клеток [12]. Одним из следствий воздействия NF-kB на экспрессию генов является усиление синтеза провоспалительных цитокинов, например ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 и интерферон-гамма, которые в свою очередь активируют NF-kB. При этом процессы воспалительного поражения в тканях приобретают неконтролируемый лавинообразный характер [13, 14]. Кроме того, следствием активации путей, связанных с NF-kB, является активация процессов гибели клеток (хондроциты, синовиоциты и др.) путем апоптоза и пироптоза [15, 16]. NF-kB активирует синтез провоспалительных цитокинов и сам активируется под влиянием провоспалительных цитокинов и стимулирует экспрессию металлопротеиназ, приводя к разрушению хряща [17]. Роль указанных процессов в формировании и прогрессировании дегенеративного поражения тканей позвоночника наряду с поддержанием хронического воспаления убедительно продемонстрирована в экспериментальных условиях [18, 19].

С учетом роли активации NF-kB в патогенезе дорсалгии внимание исследователей привлекает возможность регуляции его активности в качестве одного из направлений замедления процессов дегенерации элементов опорно-двигательного аппарата и облегчения течения патологического процесса. В экспериментальных условиях показаны не только роль провоспалительных цитокинов и собственно NF-kB в развитии поражения межпозвонкового диска, но и замедление процесса его поражения при подавлении активности NF-kB [20]. Результаты ряда экспериментальных исследований потенциальной эффективности некоторых лекарственных препаратов и растительных соединений, снижающих активность NF-kB и подавляющих связанные с ним регуляторные пути, представляются обнадеживающими в отношении изменения течения дегенеративных заболеваний позвоночника и связанной с ними дорсалгии [21–23].

Опубликованы результаты клинического исследования 1b-фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность ингибитора NF-kB [24]. Авторы исследования получили обнадеживающие результаты, свидетельствующие о значительных перспективах применения такого метода лечения пациентов с различными формами дорсалгии как с корешковым синдромом, так и без него.

Современные подходы к лечению пациентов с дорсалгией

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одну из центральных позиций в комплексной системе контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли. Все НПВП реализуют эффект через ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), однако их ключевое отличие заключается в селективности по отношению к изоформам ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что и определяет баланс эффективности и безопасности каждого средства [25, 26]. Конститутивная ЦОГ-1 регулирует физиологические процессы, в то время как индуцибельная ЦОГ-2 активируется преимущественно при воспалении. Таким образом, степень избирательности воздействия на ЦОГ-2 напрямую влияет на противовоспалительную активность препарата. Вместе с тем ингибирование ЦОГ-1 связывают с основными побочными эффектами, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Отличия клинических эффектов и профиля безопасности представителей различных типов НПВП косвенно подтверждают, что спектр побочных

эффектов может существенно отличаться у представителей ингибиторов одной изоформы ЦОГ. Вероятно, более полное понимание механизмов действия НПВП, выходящее за пределы исключительно угнетения активности той или иной ЦОГ, не только позволит расширить представление о фармакологических эффектах, но и обеспечит адекватный выбор лекарственного препарата с учетом его воздействия на синтез широкого спектра продуктов метаболизма арахидоновой кислоты.

Важно также, что фармакологические эффекты многих НПВП не ограниваются только подавлением активности ЦОГ [27, 28]. Как показывают исследования последних лет, некоторые представители НПВП воздействуют на другие пути реализации воспаления, напрямую не связанные с активацией ЦОГ, и имеют профиль эффективности и безопасности, существенно отличающийся от такового препаратов, действие которых обусловлено исключительно ингибированием ЦОГ.

Одним из подтверждений, что многие эффекты НПВП, в том числе противовоспалительный, не зависят от ингибирования ЦОГ, является тот факт, что эти эффекты наступают при введении ингибиторов ЦОГ в дозах, отличных от тех, которые требуются для угнетения синтеза простагландинов [29]. Установлено, что некоторые представители класса НПВП ингибируют активность митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и киназ IkB (IKK), что нарушает транскрипцию генов, связанную с NF-kB [30]. Способность подавлять активность NF-kB представляет исключительный интерес в аспекте лечения пациентов со скелетно-мышечным и болевыми синдромами, в частности с дорсалгией, обусловленной изменениями структур позвоночника.

Чрезвычайно перспективным представляется воздействие на различные механизмы воспалительного процесса и его последствия как в суставно-мышечной, так и в нервной системе пациента с дорсалгией [31, 32]. Возможными преимуществами такой терапии может быть не только более быстрое и безопасное купирование болевого синдрома, но и предупреждение его трансформации в хроническую боль в спине.

Одним из препаратов – представителей НПВП, фармакологические эффекты которого не ограничиваются подавлением активности ЦОГ, является Пелубио (пелубипрофен, ПП). ПП представляет собой неселективный НПВП, однако он обладает в четыре раза большим сродством к ЦОГ-2, что позволяет рассматривать его как частично селективный ингибитор ЦОГ-2. Такой профиль селективности обеспечивает баланс безопасности с учетом риска развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [33]. Существенной особенностью фармакодинамики ПП является двойной механизм действия: препарат не только ингибирует ЦОГ, но и угнетает активность IkB-киназы-бета – ферментного комплекса, участвующего в распространении клеточного ответа на воспаление (сигнальный путь NF-kB).

Время наступления анальгетического действия ПП определяется быстрым достижением терапевтических концентраций за счет абсорбции ПП за период от 30 минут и быстрого (30 минут – 2 часа) образования активных метаболитов. Основная часть поступающего в организм активного вещества метаболизируется с образованием ряда конечных продуктов, что подтверждает наличие у ПП отдельных свойств пролекарства. Это позволяет снизить риск поражения ЖКТ по сравнению с непосредственным воздействием активной формы. Препарат быстро всасывается и с высокой скоростью преобразуется в основные активные метаболиты – транс-ОН-, цис-ОН-формы, ненасыщенную ОН-форму и насыщенную кетонную форму. Именно эти метаболиты наряду с исходным веществом обеспечивают основной терапевтический эффект, оказывая более выраженное влияние на метаболизм простагландинов.

ПП характеризуется относительно коротким периодом полувыведения (в диапазоне от 22 минут до 2,6 часа), что минимизирует риск кумуляции при длительном применении. Благодаря быстрому выведению из организма ПП имеет хороший профиль безопасности даже при продолжительной терапии, что особенно важно для пациентов с хроническими болевыми и воспалительными состояниями. Отсутствие кумуляции способствует стабильной эффективности и переносимости ПП без увеличения с течением времени частоты побочных реакций [36].

Результаты доклинических исследований эффективности и безопасности пелубипрофена

На сегодняшний день достаточно подробно изучены анальгетический и противовоспалительный эффекты ПП, а также возможные НЯ в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В экспериментальных условиях углубленно изучались молекулярные механизмы ПП с точки зрения модуляции активности медиаторов воспаления в макрофагах крыс, индуцированных липополисахаридом, а также на модели острого воспаления у крыс, индуцированного каррагинаном [34]. Введение ПП сопровождалось значительным снижением синтеза простагландина Е2 за счет ингибирования активности фермента ЦОГ (значения ИК50 для ЦОГ-1 и ЦОГ-2 составляют 10,66 ± 0,99 и 2,88 ± 1,01 ммоль/л соответственно, что и определяет индекс селективности – 1:4), а также уменьшением экспрессии ЦОГ-2, индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и ИЛ-6. Крайне важным результатом исследования стало установление факта, что на фоне применения ПП снижается транскрипционная активность, индуцированная липополисахаридом, а также ДНК-связывающая активность NF-kB, что сопровождается уменьшением фосфорилирования и деградации ингибиторного фактора каппа В (IkB-альфа) и соответственно снижением ядерной транслокации NF-kB. ПП также ингибирует индуцированное липополисахаридом фосфорилирование IKK-бета и киназы 1, активируемой трансформирующим фактором роста бета (TAK1). TAK1 является критическим зве-

ном в сигнализационной цепи, которая обеспечивает передачу сигнала от мембранных рецепторов к транскрипционному фактору NF-kB. В модели острого воспаления у крыс предварительное введение ПП подавляло отек, вызванный каррагинаном, миграцию нейтрофилов, продукцию простагландина Е2 и ядерную транслокацию субъединицы NF-kB p65 в области воспаления [34]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ПП вызывает ингибирование активности как ЦОГ, так и пути TAK1 – IKK – NF-kB, и описывают молекулярную основу противовоспалительных свойств ПП. Эти свойства в значительной степени отличают ПП от многих представителей НПВП, не способных одновременно воздействовать на различные механизмы развития воспалительного процесса.

ПП продемонстрировал мощный противовоспалительный эффект на моделях *in vivo* острого (каррагинан-индуцированный, оценивались выраженность локального отека, сосудистая проницаемость, миграция лейкоцитов) и хронического воспаления (адъювант-индуцированный артрит).

В исследовании, проведенном на самцах крыс Вистар-Имамичи, воспаление индуцировали подкожным введением 1%-ного раствора каррагинана в правую заднюю конечность. Оценивали выраженность локального отека, после чего рассчитывали уровень воспаления при пероральном введении ПП, индометацина, кетопрофена, напроксена, локсопрофена натрия. Противовоспалительная эффективность ПП оказалась вдвое выше таковой индометацина, кетопрофена и напроксена. При оценке выраженности воспаления на основании способности препарата ингибировать повышенную проницаемость стенки сосудов (через два и два с половиной часа после внутрикожного введения крысам сыворотки кролика измеряли степень проницаемости сосудов) было установлено, что противовоспалительная активность ПП примерно в два раза выше таковой перечисленных препаратов сравнения.

Сопоставимые данные получены и при оценке острого и хронического воспалительного процесса, обусловленного локальным введением экспериментальным животным адъюванта (стерилизованная нагреванием *Mycobacterium butyricum*), 20%-ной суспензии пивных дрожжей или термическим ожогом. При всех экспериментальных условиях ПП продемонстрировал преимущество перед препаратами сравнения.

Мощное обезболивающее действие ПП установлено *in vivo* на моделях острой воспалительной боли (методом Рэндалла – Селино) при болевом синдроме, обусловленном локальным термическим воздействием, а также боли при хроническом артрите (адъювант-индуцированный артрит). Помимо выраженных противоболевого и противовоспалительного эффектов ПП, зарегистрированных в различных экспериментальных условиях, практическое значение имеет отсутствие повреждающего воздействия ПП на состояние хрящевой ткани. Это крайне важно в условиях длительного приема препарата или при необходимости повторных курсов его применения. Хондропротективный эффект ПП также может играть важную роль при назначении препарата пациентам пожилого и старческого возраста, у которых возможности регенерации хрящевой ткани ограничены вследствие сниженной способности клеток к делению.

Результаты экспериментального изучения эффективности применения ПП как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами продемонстрировали сопоставимые результаты: введение ПП экспериментальным животным сопровождалось стойким купированием болевого синдрома и уменьшением выраженности воспалительного процесса независимо от методов его детекции [35].

Результаты изучения применения пелубипрофена в клинических условиях

В клинических исследованиях ПП показал высокую эффективность при различных болевых синдромах, соответствующую эффективности современных стандартов терапии. Препарат продемонстрировал сопоставимую с неселективными и селективными НПВП (ацеклофенак, целекоксиб, диклофенак) эффективность в уменьшении боли. При этом в ряде рандомизированных клинических исследований пелубипрофен превзошел препараты сравнения по отдельным параметрам: зафиксирована статистически значимо более низкая частота возникновения НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с ацеклофенаком, а также улучшение параметров функциональной активности у пациентов с болью в спине [36–40]. В российском исследовании лечения остеоартрита пелубипрофен подтвердил не меньшую эффективность по сравнению с диклофенаком при сопоставимом профиле безопасности.

Клинические исследования долгосрочного применения ПП продолжительностью до 12 месяцев, в которых пациенты с ревматоидным артритом получали препарат в дозе 120 мг/сут (не зарегистрированной в РФ), подтвердили как эффективность, так и приемлемый профиль безопасности терапии [33]. За весь период наблюдения доля пациентов с НЯ составила 28,6% в одном исследовании и 12,7% связанных с приемом препарата – в другом. При этом наиболее частые НЯ со стороны ЖКТ и кожи в основном возникали в первые 12 недель и носили обратимый характер, были недолгими и исчезали после отмены препарата. Важно отметить, что в общей характеристике лекарственного препарата Пелубио отсутствуют ограничения по продолжительности приема, что в сочетании с данными исследований по долгосрочному применению позволяет сделать вывод о возможности длительного применения ПП при хронических болевых синдромах под стандартным медицинским наблюдением.

Профиль безопасности пелубипрофена

Применение ПП ассоциировано с относительно умеренным по сравнению с другими НПВП воздействием на ЖКТ, в том числе на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что позволяет рассматривать его в качестве относительно безопасного в отношении гастроинтестинальных осложнений лекарственного средства.

Потенциальное влияние различных представителей класса НПВП на систему гемостаза является серьезной проблемой, так как ульцерогенный эффект и снижение способности к тромбообразованию в совокупности могут создавать реальные предпосылки для кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Результаты экспериментальных исследований показали, что у животных, получавших ПП (10 мг/кг), время кровотечения составило 64,2 секунды, а в контрольной группе – 66,1 секунды ($p > 0,05$). Увеличение дозы ПП до 30 мг/кг привело к незначительному увеличению времени кровотечения до 72,1 секунды. При этом статистически значимых отличий данного показателя при использовании различных доз препарата не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии у ПП дозозависимого эффекта на состояние гемостаза. Не зарегистрировано и существенных различий в показателях агрегации тромбоцитов при использовании ПП в дозе 10–30 мг/кг. Важно, что не наблюдалось полного ингибирования агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, при угнетении агрегации, индуцированной коллагеном и арахидоновой кислотой. Такой эффект сопоставим с воздействием на показатели агрегации тромбоцитов препарата индометацина и подтверждает предположение, что антиагрегантное действие ПП – следствие ингибирования ЦОГ. Полученные результаты указывают на отсутствие существенного влияния ПП на состояние основных показателей системы гемостаза. Исследований влияния применения ПП на систему гемостаза при одновременном назначении антитромботических препаратов не проводилось.

Одним из нередких осложнений на фоне применения НПВП является повышение уровня системного артериального давления, что может быть обусловлено изменением синтеза простагландинов почками, а также задержкой в организме ионов натрия. Экспериментальные исследования, посвященные оценке объема отделяемой мочи после системного введения ПП экспериментальным животным, показали, что объем отделяемой мочи на протяжении 24 часов после однократного введения препарата не только не уменьшается, но и несколько увеличивается (отличия не носят статистически значимого характера). При введении препарата в терапевтических дозах после кратковременного периода задержки мочи ее количество компенсаторно увеличивалось, в связи с чем 24-часовое количество мочи практически не изменялось. Аналогичным образом однократное системное введение ПП не сопровождалось нарушением суточной экскреции натрия. Полученные результаты говорят об отсутствии значимого влияния ПП на функцию почек. В частности, его применение не приводит к задержке в организме воды и натрия. Следовательно, риск повышения системного артериального давления при приеме ПП отсутствует.

В целом системное введение экспериментальным животным ПП в терапевтических дозах не сопровождалось статистически значимыми изменениями основных показателей центральной гемодинамики, включая систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Только при введении ПП в максимальной дозе 1×10^{-4} г/мл сократимость правого предсердия повышалась приблизительно на 8%, при этом статистически значимых отличий от лекарственных средств группы сравнения не наблюдалось. При введении ПП в дозе 1×10^{-6} г/мл имело место статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем, однако существенных отличий от контрольных лекарственных средств не наблюдалось, в связи с чем зарегистрированные изменения не расценивались как биологически значимые. Результаты экспериментальных исследований указывают на отсутствие прогипертензивного эффекта ПП, что позволяет обсуждать возможность его широкого применения у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе получающих антигипертензивную терапию.

Заключение

Дорсалгия, как и другие скелетно-мышечные болевые синдромы, остается серьезной междисциплинарной проблемой вследствие широкой распространенности, склонности к рецидивированию, значительных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. В настоящее время основу лечения пациентов с дорсалгией составляют НПВП, эффективность которых продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях. Вместе с тем результаты применения НПВП далеко не всегда в полной мере соответствуют ожиданиям пациента и лечащего врача, нередко этому мешают НЯ, развивающиеся на фоне приема препаратов данной группы. На решение проблемы повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с дорсалгией направлен поиск новых лекарственных препаратов, способных оказывать терапевтический эффект не только за счет ингибирования ЦОГ, но и за счет вовлечения других механизмов.

Как было показано, одновременно с ЦОГ-индуцированным синтезом простагландина Е2 в воспалительном очаге секретируются ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа, хемокины, играющие самостоятельную роль в активации сенсорных нейронов и поддержании ноцицептивного сигнала, а также стимуляции NF-kB, что формирует положительную обратную связь и устойчивый паттерн хронической боли. Данный подход может объяснять резистентность ряда болевых синдромов к стандартной НПВП-терапии.

Кроме того, активация NF-kB приводит к усиленной экспрессии катаболических ферментов (таких как MMP-13 и ADAMTS-5) и подавлению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, что в совокупности вызывает деградацию суставного хряща и потенциально приводит к лавинообразному развитию воспаления. В результате запускается процесс апоптоза и пироптоза хондроцитов и синовиоцитов, что способствует возникновению дегенеративных процессов и хронизации воспаления в том числе в межпозвонковых суставах.

В этой связи исключительный интерес представляет препарат Пелубио (пелубипрофен). ПП не только угнетает активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и оказывает терапевтические эффекты за счет подавления актив-

ности NF-kB и связанных с ним сигнальных путей, а также угнетения синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.), что потенциально выражается во влиянии на различные звенья патогенеза боли и воспаления, а также в снижении интенсивности воспалительного повреждения тканей позвоночника.

Эти выводы были подтверждены результатами доклинических и клинических исследований, которые продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность ПП у пациентов с различными скелетно-мышечными болевыми синдромами. Несомненными отличиями ПП являются быстрое наступление противоболевого и противовоспалительного эффектов и отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань и кумуляции в организме. Совокупность положительных терапевтических эффектов, влияние на различные звенья патогенеза (ЦОГ-2 и NF-kB), хороший профиль безопасности и оптимальные фармакокинетические параметры делают препарат Пелубио перспективным для лечения пациентов с дорсалгией.

Литература

1. 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. GBD 2021 Low Back Pain Collaborator. Lancet Rheumatol. 2023; 5: e316–e329.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012; 3 (36–37): 10–14.
3. Crump K.B., Kanelis E., Segarra-Queralt M., et al. TNF induces catabolism in human cartilaginous endplate cells in 3D agarose culture under dynamic compression. Sci. Rep. 2025; 15 (1): 15849.
4. Lu S., Li M., Cheng Z., et al. HMGB1-mediated macrophage regulation of NF-κB activation and MMP3 upregulation in nucleus pulposus cells: a critical mechanism in the vicious cycle of intervertebral disc degeneration. Cell Signal. 2025; 127: 111628.
5. Kos N., Gradisnik L., Velnar T. A brief review of the degenerative intervertebral disc disease. Med. Arch. 2019; 73 (6): 421–424.
6. Risbud M., Shapiro I. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10 (1): 44–56.
7. Zhang G.Z., Deng Y.J., Xie Q.Q., et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. Clin. Chim. Acta. 2020; 508: 33–42.
8. Chiu A.P., Lesnak J., Gabriel K., et al. Human molecular mechanisms of discogenic low back pain: a scoping review. J. Pain. 2025; 27: 104693.
9. Smith J.A., Tain R., Chrisman I., et al. Gray matter morphology and pain-related disability in young adults with low back pain. Neuroimage. 2025; 312: 121227.
10. Cannata F., Vadalà G., Ambrosio L., et al. Intervertebral disc degeneration: a focus on obesity and type 2 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2020; 36 (1): e3224.
11. Ruiz-Fernández C., Francisco V., Pino J., et al. Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: are adipokines the common link? Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (8): 2030.
12. Chen B., Wang H., Yang Y., et al. Microbial metabolite tigloside alleviates osteoarthritis by repolarizing macrophages from M1 to M2 phenotype through Trafd1 destabilization and Trafd1-mediated NF-κB/STAT6 signaling pathways. Int. Immunopharmacol. 2025; 168 (Pt. 1): 115747.
13. Mortezaee K., Najafi M., Farhood B., et al. NF-κB targeting for overcoming tumor resistance and normal tissues toxicity. J. Cell Physiol. 2019; 234 (10): 17187–17204.
14. Zhang G.-Z., Liu M.-Q., Chen H.-W., et al. NF-κB signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. Cell Prolif. 2021; 54: e13057.
15. Zhao K., An R., Xiang Q., et al. Acid-sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. Cell Prolif. 2020; 54 (1): e12941.
16. Yin H., Zhang Y., Wang K., et al. The involvement of regulated in development and DNA damage response 1 (REDD1) in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. Exp. Cell Res. 2018; 372 (2): 188–197.
17. Mariano A., Bigioni I., Baseggio Conrado A., et al. Thiotaurine attenuates TNF-α-induced inflammation in human chondrocytes via NF-κB pathway suppression and thiol-dependent persulfidation. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (20): 10208.
18. Li H., Kelley J., Ye Y., et al. REDOX imbalance and oxidative stress in the intervertebral disc: the effect of mechanical stress and cigarette smoking on ER stress and mitochondrial dysfunction. Cells. 2025; 14 (8): 613.
19. Yao S., Li Y., Ruan H., et al. Gubi decoction ameliorates porous cartilage endplate in an intervertebral disc degeneration model mouse through inhibition of NF-κB activity and pyroptosis. J. Inflamm. Res. 2025; 18: 5293–5309.
20. Wang Y., Che M., Xin J., et al. The role of IL-1b and TNF-a in intervertebral disc degeneration. Biomed. Pharmacother. 2020; 131: 110660.
21. Zheng S., Ma J., Zhao X., et al. Ganoderic acid A attenuates IL-1β-induced inflammation in human nucleus pulposus cells through inhibiting the NF-κB pathway. Inflammation. 2022; 45: 851–862.
22. Luo X., Huan L., Lin F., et al. Ulinastatin ameliorates IL-1β-induced cell dysfunction in human nucleus pulposus cells via Nrf2/NF-κB pathway. Oxid. Med. Cell. Longev. 2021; 2021: 5558687.
23. Wu J., Chen Y., Liao Z., et al. Self-amplifying loop of NF-κB and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration. Mol. Ther. 2020; 30 (10): 3241–3256.

24. Bruder S.P., Affrime M., An H., et al. NF-kappa B Oligo DNA decoy provides 12 months of pain relief and disc height restoration for patients with chronic discogenic low back pain – a randomized clinical trial. Spine J. 2025; 25 (11): 2391–2400.
25. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. Br. J. Pharmacol. 2019; 176 (3): 337–354.
26. Robb C.T., Goepp M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. Br. J. Pharmacol. 2020; 177 (21): 4899–4920.
27. Баранцевич Е.Р., Камчатнов П.Р., Ахмадеева Л.Р. Результаты комбинированного лечения пациентов с острой люмбалгией. Медицинский совет. 2024; 3: 98–107.
28. Баранцевич Е.Р., Камчатнов П.Р. Комбинированное лечение пациентов с острым мышечно-тоническим синдромом поясничной локализации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025; 125 (3): 1–8.
29. Takada Y., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarwal B.B. Nonsteroidal antiinflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappa B activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. Oncogene. 2004; 23 (57): 9247–9258.
30. Callejas N.A., Fernandez-Martinez A., Castrillo A., et al. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 delay the activation of nuclear factor kappa B and attenuate the expression of inflammatory genes in murine macrophages treated with lipopolysaccharide. Mol. Pharmacol. 2003; 63 (3): 671–677.
31. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х. и др. Результаты проспективного пострегистрационного наблюдательного исследования «ХондроЭффект» (Оценка эффективности и переносимости инъекционных хондропротекторов в лечении заболеваний суставов). РМЖ. 2025; 6: 17–22.
32. Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А. и др. Лечение пациента с поясничной болью – не только нестероидные противовоспалительные препараты. Поликлиника. 2024; 3: 46–50.
33. Лила А.М., Парфенов В.А., Каратеев А.Е. и др. Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Современная ревматология. 2025; 19 (1): 116–123.
34. Shin J.S., Baek S.R., Sohn S.I., et al. Anti-inflammatory effect of pelubiprofen, 2-[4-(oxocyclohexylidenemethyl)-phenyl]propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-κB inactivation. J. Cell Biochem. 2011; 112 (12): 3594–3603.
35. Hong J.Y., Kim H., Kim H., et al. Pelubiprofen and Shinbaro: a therapeutic approach for osteoarthritis in a murine medial meniscus destabilization model. Front. Pharmacol. 2025; 16: 1665393.
36. Matsuki S., Sugimoto M., Kobayashi M., et al. Phase I study of new non-steroidal antiinflammatory drug, CS-670. Ensho. 1993; 13 (2): 195–212.
37. Shin J.Y., Chang M.J., Kim M.K., et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubiprofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. PLoS One. 2020; 15 (9): e0238024.
38. Choi I.A., Baek H.J., Cho C.S., et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. BMC Musculoskelet. Disord. 2014; 15: 375.
39. Shin B.J., Kim T.K., Baik J.S., Shim D.M. Comparison the safety and the efficacy between the group of using pelubiprofen tab. and the group of using aceclofenac tab. on back pain patients – multi institution, double blind, random sample. J. Korean Soc. Spine Surg. 2012; 19 (2): 38–46.
40. Ryu J.H., Kim J.I., Kim H.S., et al. Pharmacokinetic interactions between pelubiprofen and eperisone hydrochloride: a randomized, open-label, crossover study of healthy Korean men. Clin. Ther. 2017; 39 (1): 138–149.

New Opportunities for Treating Dorsalgia: from Problem to Solution

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof.[1], A.Yu. Kazakov, PhD, Prof.[1], K.Yu. Kazakov[1], Z.Kh. Osmayeva[2], A.V. Chugunov[1]

[1] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*
[2] *Federal Center of Brain and Neurotechnology*

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

Dorsalgia is one of the most common musculoskeletal syndromes associated with a significant decrease in the quality of life of patients and high costs for treatment and rehabilitation. For the treatment of patients with dorsalgia, non-steroidal anti-inflammatory drugs are most widely used, the action of which is primarily based on the suppression of cyclooxygenase activity. At the same time, drugs that are able to suppress inflammation processes due to other pharmacological effects, in particular, the suppression of the activity of nuclear factor kappa B, are of exceptional interest. Pelubiprofen (Pelubio) is one of such drugs. The article discusses the results of preclinical and clinical studies dedicated to the assessment of the effectiveness and safety of the drug. The results of the analysis allow us to consider Pelubio as a promising drug for the treatment of patients with dorsalgia.

Keywords: *dorsalgia, lumbar pain, nuclear factor kappa B, pelubiprofen, Pelubio, treatment*

Пелубио®

Новый оригинальный НПВП[1]

Боль уходит — жизнь расцветает

- **Выраженный анальгетический эффект**[2]
- Двойной механизм действия: блокирует **ЦОГ и инактивирует ядерный фактор каппа-би**[3]
- Благоприятный профиль безопасности, в том числе при **длительном применении** в течение 6-12 месяцев[4–6]
- **Сбалансированный эффект:** в 4 раза мощнее подавляет ЦОГ-2, чем ЦОГ-1[3]



Узнать больше о Пелубио

Больше научной информации на портале Неврология

1. https://grls.rosminzdrav.ru 2. Choi IA at al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Nov 18;15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375. PMID: 25403311; PMCID: PMC4247700. 3. Shin JS at al. Antiinflammatory effect of pelubiprofen 2-[4-[oxocyclohexylideneneth-yl]-phenyl]propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-kB inactivation. J Cell Biochem. 2011 Dec;112(12):3594-603. doi:10.1002/jcb.23290. 4. Shin JY, Chang MJ at al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubiprofen CR and aceclofenac inpatients with symptomatic knee osteoarthritis: A double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallelgroup, phase IV, non-inferiority clinical trial. PLoS One. 2020 Sep 29;15(9):e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024. PMID:32991606; PMCID: PMC7523996; 5. Phase III Trial of CS-670- Long-term administration trial for patients with rheumatoid arthritis# 144-004 Data on file. 6. Phase III Trial of CS-670- Long-term administration trial for patients with rheumatoid arthritis # 143-021 Data on file.

Акрихин

Реклама
РИМ-2025-0642

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

[1] Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина

[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Церебральный атеросклероз: роль в развитии инсульта и хронической цереброваскулярной патологии

А.С. Литвиненко[1], Е.Е. Васенина, д.м.н., проф.[2], О.С. Левин, д.м.н., проф.[1, 2], А.Г. Комарова[1], С.А. Близнюк, к.м.н.[1], Ю.В. Карабач[1], Н.М. Кривошеева, к.м.н.[1], Э.И. Якупова[1], А.А. Шаваров[1], Н.Л. Ляхова, к.м.н.[1]

Адрес для переписки: Алиса Сергеевна Литвиненко, alisalitvinenko@mail.ru

Для цитирования: Литвиненко А.С., Васенина Е.Е., Левин О.С. и др. Церебральный атеросклероз: роль в развитии инсульта и хронической цереброваскулярной патологии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-32-38

Церебральный атеросклероз (ЦА) – прогрессирующий патологический процесс, вызывающий стеноз сосудов головного мозга преимущественно среднего и крупного калибра. ЦА лежит в основе большого числа случаев инсульта, в основном атеротромботического происхождения, ассоциирован с риском повторных ишемических событий, а также негативно влияет на смертность пациентов. Кроме того, ЦА достоверно увеличивает риск хронической цереброваскулярной патологии, что прежде всего связано с увеличением жесткости сосудистой стенки, снижением ее реактивности, нарушением ауторегуляции, высокой вероятностью микроэмболизации. Причины и механизмы формирования ЦА многофакторны и включают метаболические нарушения, эндотелиальную дисфункцию, нейровоспаление, окислительный стресс, клеточный апоптоз и др. В статье проанализирована роль ЦА в развитии как острой, так и хронической цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: *церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт, дислипидемия, реактивность, ауторегуляция*

Введение

Церебральный атеросклероз (ЦА) – прогрессирующий патологический процесс, вызывающий атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга с формированием атеросклеротических бляшек, что приводит к недостаточности кровоснабжения головного мозга. Атеросклероз преимущественно поражает артерии крупного и среднего калибра как экстракраниальной, так и интракраниальной локализации. К экстракраниальным артериям относятся позвоночные и внутренние сонные артерии, к интракраниальным – передняя мозговая артерия, средняя мозговая артерия (СМА), задняя мозговая артерия, внутренняя сонная артерия (ВСА), базиллярная артерия, коммуникантные артерии, а также более мелкие сосуды, отходящие от указанных артерий.

В строении интракраниальных и экстракраниальных артерий можно выделить ряд различий. Внутричерепные артерии представляют собой артерии в основном мышечного типа с малым содержанием в стенке эластических волокон. В данных артериях более тонкая медиа и адвентиция, а также повышенная активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы марганца, супероксиддисмутазы меди и цинка, каталазы) по сравнению с экстракраниальными артериями. Такие особенности строения стенки внутричерепных артерий могут обусловливать различия в течении атеросклеротического процесса. Двумя основными чертами, которые отличают интракраниальный атеросклероз от экстракраниального, являются более позднее начало и более стабильный фенотип бляшек [1].

ЦА как интракраниальных, так и экстракраниальных артерий лежит в основе возникновения ишемического инсульта, чаще атеротромботического происхождения, и приводит к развитию хронической цереброваскулярной недостаточности.

Эпидемиология

Оценить точную распространенность ЦА сложно, поскольку долгие годы болезнь протекает бессимптомно. В среднем частота ЦА в популяции колеблется от 4,2 до 12,5% [2]. Распространенность церебральных атеросклеротических бляшек и церебрального стеноза у пациентов с ишемическим инсультом значительно выше – 43,2 и 62,2% соответственно [3], причем выраженность ЦА связана с высокой летальностью при инсульте и определяет риск рецидивов [4]. Годовая частота повторных ишемических эпизодов у пациентов с ЦА колеблется от 10 до 50% [5]. Ежегодные показатели смертности составляют 12,4% при внутричерепном стенозе ВСА, 6,8% – при стенозе СМА и 11,6% – при стенозе позвоночных артерий [6].

Церебральный атеросклероз, тромбоз и инсульт: патофизиологические механизмы

К факторам повышенного риска развития атеросклероза относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение. Первично происходят повреждение и дисфункция эндотелия, в дальнейшем снижается реактивность сосудов, что способствует избыточной продукции молекул адгезии и нарушению работы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). [7]. Повышение проницаемости ГЭБ сопровождается пропотеванием плазмы крови сначала в стенку сосуда, что усугубляет ее повреждение, а затем в паренхиму головного мозга с формированием перивазкулярного отека, хронической гипоперфузии и вторичных морфологических изменений [8].

Поврежденный эндотелий вырабатывает меньшее количество вазодилатирующих факторов, таких как простациклин I2, окись азота, кинин, натрийуретический пептид С. При этом количество вырабатываемых факторов вазоконстрикции (тромбоксан AII, эндотелины, ангиотензин II и др.) увеличивается, что еще больше усугубляет дефицит кровотока [9].

Атеросклероз является хроническим воспалительным процессом [10]. Поврежденный эндотелий вырабатывает молекулы адгезии, провоспалительные цитокины, белки хемотаксиса, что в свою очередь приводит к миграции моноцитов, Т-клеток в субэндотелиальное пространство и усугубляет воспалительный процесс. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов также способствует миграции гладкомышечных клеток из медиа, стимулируя их пролиферацию и образование плотного внеклеточного матрикса, содержащего коллагеновые и эластиновые волокна. В результате образуется первичная субэндотелиальная фиброзная бляшка. Формирование фиброзной бляшки является второй стадией атеросклероза – стадией липосклероза [11].

Строение сформировавшейся бляшки во многом зависит от структуры ее покрышки и размеров липидного ядра. В ряде случаев бляшки имеют плотную, хорошо выраженную фиброзную покрышку из соединительной ткани, значительную часть которой составляют компактно расположенные коллагеновые волокна. Содержание липидов и клеточных элементов в таких бляшках незначительно. Риск разрыва бляшек невелик, однако они существенно выдаются в просвет сосуда, вызывая гемодинамически значимое его сужение. Подобные бляшки называются стабильными. Бляшку с выраженным липидным ядром, составляющим более 40% бляшки, и относительно тонкой соединительнотканной капсулой (до 65 мкм) называют нестабильной. Такая бляшка чаще становится источником эмболии за счет высокого риска разрыва фиброзной капсулы [12]. Одним из факторов возникновения нестабильности бляшек является активность воспалительного процесса. В настоящее время выделяют несколько типов осложненных бляшек: липидный, дистрофически-некротический и воспалительно-эрозивный.

Бляшки липидного типа характеризуются выраженным ядром и относительно небольшой фиброзной покрышкой толщиной от 15 до 45 мкм. Атероматозное ядро занимает от 39,3 до 85,4% бляшки и состоит из атеронекротического детрита с большим количеством липидов, холестерина, пенистых клеток. Фиброзная покрышка содержит значительное количество воспалительных клеток-макрофагов и Т-лимфоцитов, распределенных неравномерно, при очень небольшом проценте гладкомышечных клеток и коллагеновых волокон, чем и объясняется ее нестабильность и склонность к разрыву. Со временем происходит дополнительная инфильтрация покрышки бляшки липидами за счет как внутриклеточных пенистых клеток, так и внеклеточной инфильтрации вдоль коллагеновых волокон, что еще больше истончает фиброзное кольцо и увеличивает риск разрыва. Выход атероматозных масс через поврежденный участок сосуда способствует активации тромбоцитов, их адгезии на поверхности бляшки. В результате создаются условия для тромбообразования с высоким риском дальнейшего тромбоза.

Бляшки дистрофически-некротического типа характеризуются толстой фиброзной капсулой (толщина свыше 90 мкм) и небольшим липидным ядром – не более 20% общей площади бляшки. В массивной покрышке формируются большое количество зон некроза, выраженные дистрофические изменения и достаточно часто обнаруживаются очаги кальцификации как в самом фиброзном слое, так и непосредственно под ним, что и создает условия для нестабильности. Кальцификаты способствуют постепенному разрушению покрышки, ее разрывам, дальнейшему формированию тромбоза. Коллагеновые волокна в таких бляшках истончены, клеточная инфильтрация воспалительными клетками или липидами выражена слабо.

Бляшки воспалительно-эрозивного типа характеризуются формированием эрозий – воспалительных и липидных. При воспалительной эрозии в поверхностных участках покрышки отмечаются скопления воспалительных клеток с последующей гибелью покрывающих этот участок эндотелиальных клеток и формированием деструкций и тромбозов на ее поверхности. При формировании липидных эрозий происходит скопление пенистых клеток в субэндотелиальном пространстве бляшки, что также ведет к гибели эндотелиоцитов и образованию зоны повреждения. Липидное ядро данных бляшек имеет относительно малые размеры, а фиброзная покрышка обильно инфильтрирована пенистыми клетками.

Атеросклеротическая бляшка в процессе развития может оставаться стабильной, нестабильной или переходить из одного состояния в другое. Надо отметить, что даже стабильная бляшка при повреждении покровного эпителия может осложняться поверхностными надрывами с формированием пристеночного тромба и облитерацией просвета сосуда. Еще больше перекрытию сосуда может способствовать кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку, которое не только значительно увеличивает объем ядра, но и может приводить к дальнейшим ее разрывам [13]. Исходное формирование нестабильных вариантов или осложненное течение стабильных бляшек с образованием пристеночного или облитерирующего тромба в просвете сосуда является патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта [14–16].

Факторы риска церебрального атеросклероза

Возраст – немодифицируемый фактор риска ЦА. С возрастом увеличивается количество стенозов церебральных артерий, что связано с прогрессированием атеросклероза с течением времени. Количество стенозов выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Согласно результатам патологоанатомических исследований, тяжелый ЦА (более 70%) встречается у 43% пациентов на шестом десятилетии, у 65% – на седьмом десятилетии и у 80% – на восьмом и девятом десятилетиях.

Артериальная гипертония вызывает эндотелиальную дисфункцию и является непосредственной причиной повреждения артериальной сосудистой стенки. За счет атеросклероза сосудов головного мозга и последующего снижения их реактивности сокращается и способность сосудов головного мозга обеспечивать адекватное кровоснабжение головного мозга в условиях повышения артериального давления (АД). Одинаковое влияние на прогрессирование ЦА оказывает как систолическое АД (САД), так и диастолическое АД (ДАД). При этом наиболее значимым фактором риска повторного инсульта и других сосудистых нарушений у пациентов с симптоматическим ЦА является среднее САД ≥ 140 мм рт. ст. Наряду с этим на возникновение инсульта влияет суточная и долгосрочная вариабельность АД. Под вариабельностью АД понимают колебания АД, превышающие физиологическую норму, в течение суток для суточной вариабельности или в течение нескольких месяцев для долгосрочной. При этом на вероятность развития инсульта влияет вариабельность САД и ДАД в дневные часы и САД в ночные часы [17].

Дислипидемия – установленный фактор риска атеросклероза, который включает повышение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение концентрации триглицеридов и липопротеина(а) (ЛП(а)). Накопление ЛПНП в интиме инициирует развитие и прогрессирование атеросклероза и в конечном итоге приводит к образованию бляшки. ЛПВП играет антиатерогенную роль, способствуя выведению холестерина из макрофагов, ингибируя окисление ЛПНП, миграцию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов. Аполипопротеин А1 (АроА1), основной аполипопротеин в составе ЛПВП, может инициировать обратный транспорт холестерина из кровеносных сосудов в печень, а также оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Аполипопротеин В (АроВ) генерирует множество провоспалительных продуктов и усугубляет атерогенез в сосудистой стенке посредством реакции окисления. Установлена связь между соотношением АроВ/АроА1 и наличием и тяжестью ЦА. Это позволяет предположить, что соотношение АроВ/АроА1 может служить биомаркером для прогнозирования риска и тяжести ЦА. Кроме того, у пациентов с ЦА высокое соотношение АроВ/АроА1, вероятно, является показателем глубокой подкорковой ишемии, потенциальным фактором риска снижения когнитивных способностей и повторного инсульта. У пациентов с инфарктом головного мозга в анамнезе уровень АроА1 ниже, чем у пациентов без инфаркта головного мозга, тогда как уровень АроВ существенно не отличается. Повышение уровня ЛПВП после инсульта наряду со снижением остаточных липопротеинов и низким соотношением АроВ/АроА1 может выполнять защитную функцию в предотвращении симптоматического прогрессирования ЦА [18]. ЛП(а) представляет собой макромолекулярный комплекс, состоящий из ЛПНП и гидрофильного гликопротеина, называемого аполипопротеином (а). Уровень ЛП(а) является генетически детерминированным. При этом повышение уровня ЛП(а) считается аутосомно-доминантно наследуемым признаком. ЛП(а) участвует в формировании и росте атеросклеротической бляшки: стимулирует движение моноцитов, окисление ЛПНП и захват окисленных ЛПНП макрофагами, а также способствует разрастанию гладкомышечных клеток. Повышение уровня ЛП(а) ассоциировано с ЦА и является независимым фактором риска возникновения инсульта [19].

Метаболический синдром (МС) также относится к факторам риска ЦА. МС диагностируется при абдоминальном ожирении (для европейской популяции окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин), уровне АД ≥ 130/ ≥ 85 мм рт. ст., содержании триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л, низком уровне холестерина ЛПВП (у мужчин ≤ 1,03 ммоль/л, у женщин ≤ 1,29 ммоль/л), уровне глюкозы в плазме крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, наличии в анамнезе сахарного диабета или приема противодиабетических препаратов. МС способствует гиперкоагуляции и провоспалительному состоянию, связанному с резистентностью к инсулину, что может способствовать снижению антиоксидантной защиты и эндогенной фибринолитической активности церебрального кровообращения. МС выявлен примерно у половины пациентов с ЦА и ассоциирован с высоким риском рецидива ишемического события.

Курение увеличивает окислительную модификацию ЛПНП и изменяет биосинтез оксида азота (NO), влияя на возникновение и прогрессирование атеросклероза. Курение более распространено среди пациентов с интракраниальным атеросклерозом по сравнению с пациентами с экстракраниальным атеросклерозом. Курение может играть определенную роль в развитии ЦА у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Биологические маркеры

Адипонектин – белок, секретируемый жировыми клетками, который оказывает защитное действие против атеросклероза и образования бляшек. Он стимулирует выработку NO в эндотелиальных клетках, снижает резистентность к инсулину, увеличивая поглощение глюкозы. Он играет противовоспалительную и антиатерогенную роль, подавляя экспрессию воспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые связаны с транспортировкой лейкоцитов и формированием неоинтимальных клеток, снижает поглощение холестерина и ингибирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки. Адипонектин может ингибировать вторичное воспаление и способствовать ангиогенезу после ишемии головного мозга [20]. Гипоадипонектинемия связана с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом, дислипидемией, артериальной гипертонией [21]. Гипоадипонектинемия увеличивает риск системного атеросклероза и, как следствие, ишемического инсульта [22]. Чем ниже уровень адипонектина, тем более прогрессирующим будет ЦА.

Интерлейкин (ИЛ) 6, первичный воспалительный цитокин, имеет высокие значения при острых инфекциях, хронических воспалительных состояниях, ожирении, онкологическом заболевании, физиологическом стрессе и ишемическом инсульте [23]. Под действием вазоактивных пептидов, активных форм кислорода и других цитокинов различные клетки, включая моноциты, макрофаги и клетки пораженной сосудистой стенки, могут экспрессировать и высвобождать ИЛ-6 [23]. ИЛ-6 играет решающую роль в стимуляции последующей воспалительной реакции, ответственной за атеросклероз, за счет активации эндотелиальных клеток, усиления эндотелиальной дисфункции, ускорения пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, индукции дифференцировки лимфоцитов, стимуляции синтеза в печени белков острой фазы [24, 25]. Существует связь между уровнями ИЛ-6 в сыворотке крови и эхогенностью бляшек сонных артерий. ИЛ-6 способствует образованию нестабильных бляшек и их тромботическим осложнениям [26]. Таким образом, ИЛ-6 является важным регулятором, влияющим на развитие, прогрессирование и осложнения атеросклероза на разных стадиях и может быть использован в качестве потенциальной терапевтической мишени.

С-реактивный белок (СРБ), биомаркер системного воспаления, участвует во всех стадиях развития атеросклероза. СРБ поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в мозговых артериях, активирует каскад комплемента. СРБ инициирует хемотаксис лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии и запускает апоптоз. СРБ может быть полезным биомаркером для оценки риска развития и дестабилизации ЦА.

Диагностика стенозирующего атеросклероза

Основным методом выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий является ультразвуковое исследование (УЗИ). Это самый простой метод, используемый для скринингового обследования пациентов. Однако данный метод носит субъективный характер, поэтому желательно выполнять дублирующее исследование для получения более точной информации о степени стеноза и строении атеросклеротической бляшки. Ультразвуковая оценка атеросклеротических бляшек включает определение степени выраженности стеноза, а также оценку структуры бляшки и характеристик ее поверхности. В ходе УЗИ определяется утолщение внутренней и средней оболочек сосуда. Изменение толщины комплекса «интима – медиа» – ранний признак атеросклероза. С помощью УЗИ брахиоцефальных артерий можно не только оценить выраженность стеноза сосуда, но и получить представление о строении бляшки. Так, фиброзно-липидные бляшки характеризуются низкой эхогенностью за счет высокого содержания липидов, фиброзные бляшки – более высокой эхогенностью, что связано с высоким содержанием коллагеновых волокон. УЗИ дополняется ультразвуковой допплерографией, которая позволяет оценить линейную скорость кровотока. Для диагностики атеросклероза интракраниальных артерий используются ультразвуковые методы, магнитно-резонансная (МР) и компьютерная томография (КТ), цифровая субтракционная ангиография, а также прямая ангиография. Ангиография считается золотым стандартом диагностики [27]. Она позволяет точно определить степень стеноза артерии. Однако ангиография – инвазивное вмешательство, которое предполагает введение контрастного вещества и несет определенные риски. В частности, метод сопряжен с развитием преходящего и стойкого неврологического дефицита, частота которого может достигать 1,8 и 0,6% соответственно [28].

В отношении точности более безопасных и доступных неинвазивных методов однозначные данные отсутствуют. Так, при МР-ангиографии визуализация просвета сосуда зависит от кровотока в нем, при этом степень сужения сосуда может искажаться в случае критического стеноза с низким кровотоком (он может выглядеть как окклюзия), а также при стенозах большой степени при высокой скорости кровотока.

В некоторых исследованиях показано, что МР-ангиография может использоваться в качестве скрининга при исследовании интракраниальных артерий, особенно области сифона внутренней сонной артерии. Однако она недостаточно точна для определения выраженности стеноза [29].

КТ-ангиография примерно соответствует МР-ангиографии по точности диагностики, но некоторые исследователи считают, что данный метод даже превосходит МР-ангиографию и уступает в точности только прямой рентгеновской ангиографии [30]. КТ- или МР-ангиография может быть дополнена КТ- или МРТ-перфузией.

Церебральный атеросклероз и дисциркуляторная энцефалопатия

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным поражени-

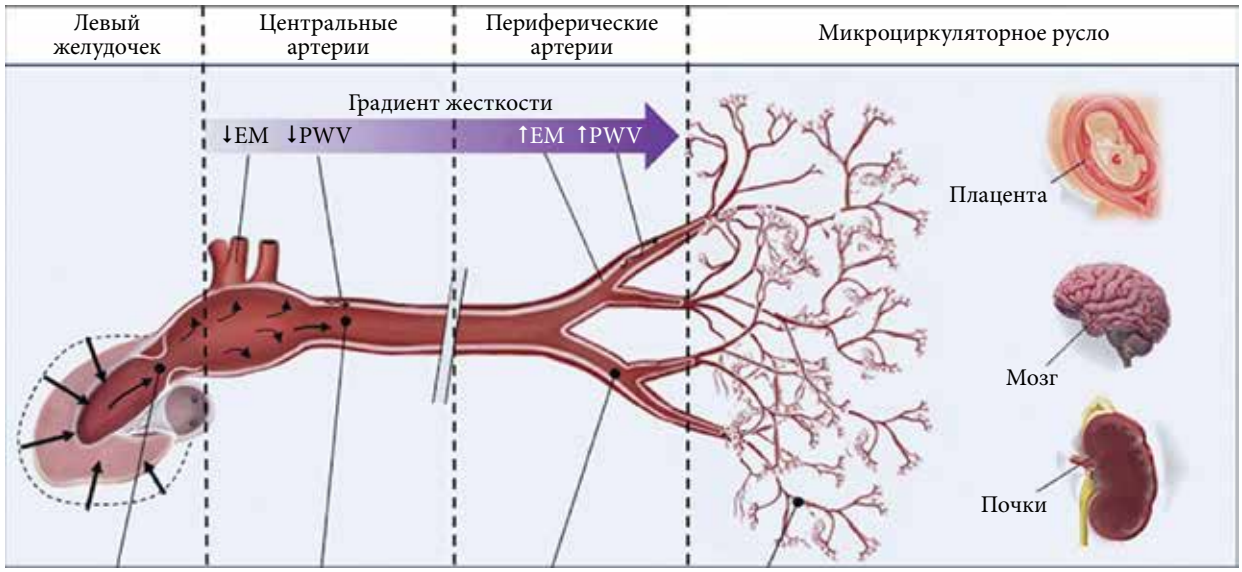


Рис. 1. Особенности нарастания градиента жесткости в артериальном русле

ем головного мозга и характеризующаяся развитием комплекса неврологических и нейропсихических расстройств. В отличие от инсульта, преимущественно связанного с поражением крупных мозговых сосудов, в основе большинства случаев ДЭП лежит поражение мелких/малых сосудов головного мозга [31]. Несмотря на то что атеросклероз поражает артерии среднего и крупного калибра, риски развития церебральной микроангиопатии значительно увеличиваются начиная с этапа изменения толщины комплекса «интима – медиа», то есть практически с самых ранних стадий патологического процесса.

Существует несколько ключевых механизмов, посредством которых ЦА может влиять на поражение малых церебральных артериол. Прежде всего значительное увеличение жесткости сосудистой стенки. Известно, что по мере разветвления артериального русла жесткость сосудистой стенки нарастает (от большего диаметра к меньшему). В условиях ЦА и снижения эластичности и амортизации крупных как экстра-, так и интракраниальных артерий происходит дополнительное увеличение жесткости сосудистой стенки, которое становится максимальным в наиболее дистальных ответвлениях. К ним и относятся малые церебральные сосуды. Таким образом, атеросклероз приводит к формированию артериолосклероза (рис. 1).

Еще одной причиной формирования хронической цереброваскулярной патологии в условиях ЦА является нарушение реактивности сосудистой стенки вследствие формирующейся ригидности артерий, что нарушает возможности нейрогенной и миогенной регуляции тонуса мозговых сосудов. Снижение реактивности и возможности подстраивать диаметр сосуда с учетом особенностей перфузионного кровотока приводит к нарушениям кровоснабжения и гомеостаза ЦНС. Так, в норме, при значительном ограничении кровотока, в условиях сохранной ауторегуляции и реактивности, происходит расширение сосуда, что обеспечивает дополнительный приток крови и поддерживает кровоснабжение. И наоборот, при значительном повышении перфузионного давления в норме развивается вазоконстрикция, что обеспечивает снижение поступления крови и поддерживает постоянство внутренней среды. Отсутствие этих механизмов приводит к постоянному нарушению мозгового кровоснабжения и дополнительному повреждению микроциркуляторного русла. Именно поэтому степень ограничения мозгового кровотока при атеросклеротическом повреждении экстракраниальных артерий прежде всего определяется не размером бляшки: даже при стенозе брахиоцефальных артерий более 70% у многих пациентов признаков ДЭП не выявляется, что связано с сохранными механизмами ауторегуляции и возможностью подстраивать кровоток, несмотря на механические ограничения. Возможна и обратная ситуация: бляшка относительно небольшая, при этом отмечаются значительные признаки дефицита кровотока, что опять же будет определяться нарушением реактивности сосудистого русла, а не преградами для притока крови в виде атеросклеротической бляшки.

В качестве третьей причины развития хронических цереброваскулярных заболеваний при ЦА можно назвать микроэмболизацию. Так, микроэмболы обнаруживаются у 36,1% пациентов с симптоматическим атеросклеротическим стенозом СМА во время острой фазы церебральной ишемии [15]. Риски эмболизации дистальных отделов малых церебральных сосудов прежде всего определяются стабильностью бляшки и наличием/отсутствием сопутствующей артериальной гипертензии с нарушением перфузионного кровотока. Особенностью лентикулостриарных артерий, которые являются главным пулом малых церебральных сосудов, поражаемым при ДЭП, является перпендикулярность их отхождения от более крупных артериальных стволов (рис. 2). Это создает условия для формирования турбулентных потоков, поскольку

ламинарность кровотока в подобных условиях нарушается. В условиях дополнительного повышения перфузионного давления интенсивность формирующихся турбулентных потоков значительно нарастает, что, с одной стороны, приводит к повреждению эндотелия, с другой – при наличии даже небольших атеросклеротических бляшек в устье лентикулостриарных артерий способствует отрыву их фрагментов и эмболизации концевых частей малых сосудов.

Таким образом, увеличение жесткости, снижение реактивности сосудистой стенки с нарушением ауторегуляции, а также микроэмболизация фрагментами атеросклеротической бляшки – ключевые механизмы, посредством которых ЦА увеличивает риск развития хронической цереброваскулярной патологии [16]. Доказано, что атеросклероз церебральных артерий служит независимым фактором риска возникновения атрофии головного мозга [32].



Рис. 2. Особенность формирования лентикулостриарных артерий

Заключение

Церебральный атеросклероз – системное прогрессирующее мультифокальное заболевание, преимущественно поражающее крупные и средние артерии и являющееся одной из основных причин ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Кроме того, ЦА достоверно увеличивает риск развития ДЭП и других форм хронической цереброваскулярной патологии, что связано с эндотелиальной дисфункцией, снижением реактивности сосудистой стенки и нарушением ауторегуляции. По некоторым данным, ЦА может увеличивать риск возникновения атрофии мозга и болезни Альцгеймера, что, по всей видимости, обусловлено значительной ролью нейровоспаления и окислительного стресса в его развитии.

Таким образом, разнообразие механизмов ЦА и многофакторность причин его развития определяют необходимость поиска новых индивидуальных стратегий терапии и профилактики этого состояния.

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ritz K., Denswil N.P., Stam O.C., et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. Circulation. 2014; 130 (16): 1407–1414.
2. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Щекочихин Д.Ю. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий – современные подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив. 2017; 89 (4): 95–100.
3. Caplan L.R., Gorelick P.B., Hier D.B. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. Stroke. 1986; 17 (4): 648–655.
4. Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F., et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. Stroke. 2008; 39 (4): 1142–1147.
5. Mazighi M., Tanasescu R., Ducrocq X., et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. Neurology. 2006; 66 (8): 1187–1191.
6. Komotar R.J., Wilson D.A., Mocco J., et al. Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review. Neurosurgery. 2006; 58 (4): 595–601.
7. Фатеева В.В. Патогенез эндотелиальной дисфункции при церебральном атеросклерозе и способы ее коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (12): 67–70.
8. Yeh E.T., Khan B.V. The potential role of antiplatelet agents in modulating inflammatory markers in atherothrombosis. J. Thromb. Haemost. 2006; 4 (11): 2308–2316.
9. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С. и др. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (10): 45–48.
10. Hallevi H., Chernyshev O.Y., El Khoury R., et al. Intracranial atherosclerosis is associated with progression of neurological deficit in subcortical stroke. Cerebrovasc. Dis. 2012; 33 (1): 64–68.
11. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1 (4): 16–23.
12. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. Ann. Intern. Med. 1998; 129 (12): 1050–1060.
13. Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. Практическая медицина. 2016; 4 (96): 165–169.
14. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая картина. Российский кардиологический журнал. 2013; 5 (103): 88–95.

15. Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J. Basic mechanisms in intracranial large-artery atherosclerosis: advances and challenges. Cerebrovasc. Dis. 2005; 20 Suppl. 2: 75–83.
16. Shi M.C., Wang S.C., Zhou H.W., et al. Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study. Neurol. Res. 2012; 34 (2): 153–158.
17. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (10–2): 45–50.
18. Eldeeb M.A., Zaki A.S., Ashour S., et al. Serum apolipoprotein A1: a predictor and prognostic biomarker in acute ischemic stroke. Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg. 2020; 56: 1–5.
19. Пизов Н.А., Пизова Н.В. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (1): 90–95.
20. Song J., Lee W.T., Park K.A., Lee J.E. Association between risk factors for vascular dementia and adiponectin. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 261672.
21. Tan K.C., Xu A., Chow W.S., et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89 (2): 765–769.
22. Savopoulos C., Michalakis K., Apostolopoulou M., et al. Adipokines and stroke: a review of the literature. Maturitas. 2011; 70 (4): 322–327.
23. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. Cardiol. Rev. 2014; 22 (3): 147–151.
24. Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C., et al. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. Thromb. Haemost. 2009; 102 (2): 215–222.
25. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K., et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. Stroke. 2014; 45 (10): 2924–2929.
26. Yamagami H., Kitagawa K., Nagai Y., et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. Stroke. 2004; 35 (3): 677–681.
27. Samuels O.B., Joseph G.J., Lynn M.J., et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2000; 21 (4): 643–646.
28. Willinsky R.A., Taylor S.M., TerBrugge K., et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003; 227 (2): 522–528.
29. Feldmann E., Wilterdink J.L., Kosinski A., et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. Neurology. 2007; 68 (24): 2099–2106.
30. Давыденко И.С., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Пирадов М.А. Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008; 2 (3): 19–24.
31. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 3: 40–46.
32. Исайкин А.И., Чердак М.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения. Нервные болезни. 2016; 3: 20–26.

Role of Cerebral Atherosclerosis in the Development of Acute and Chronic Cerebrovascular Disease

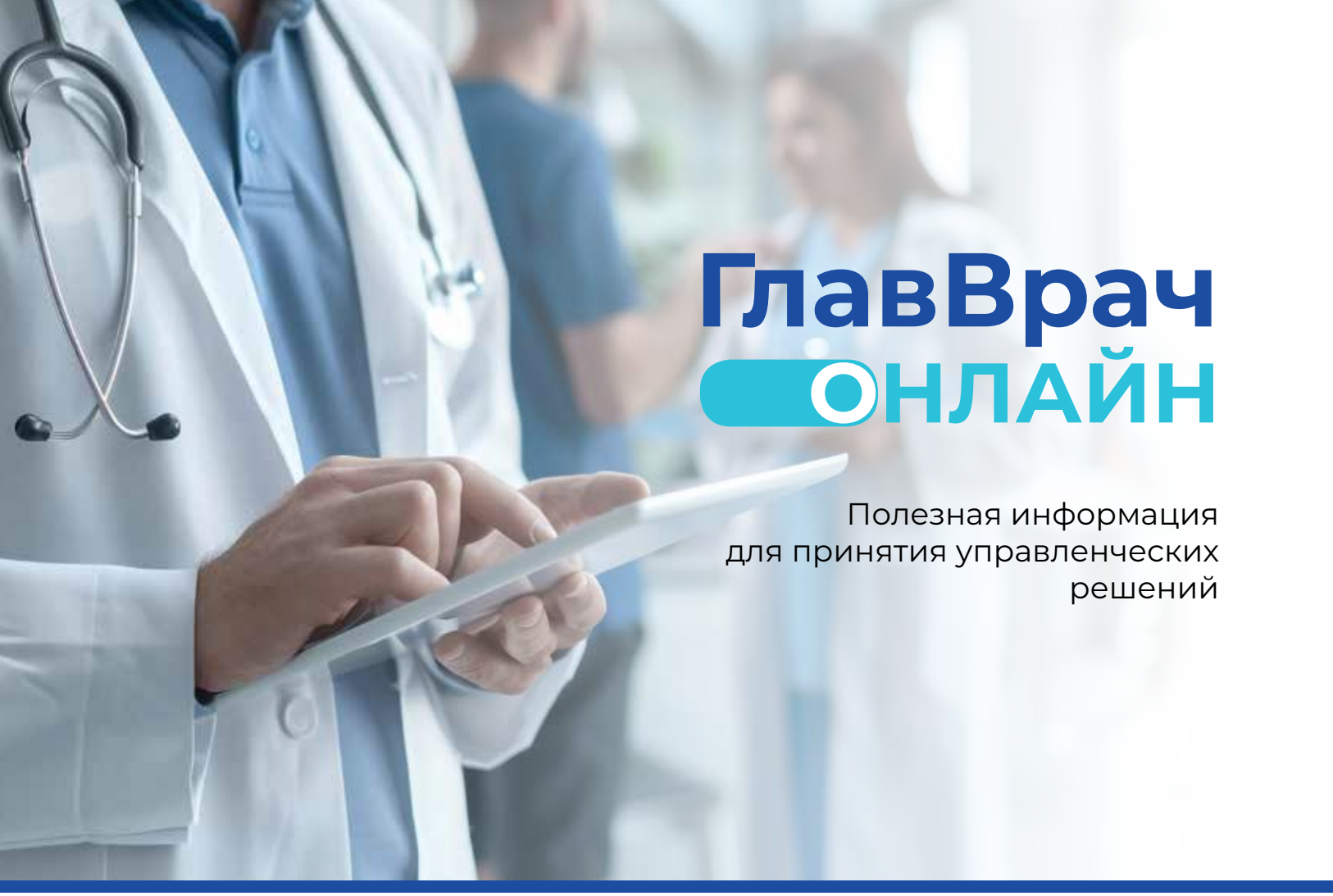
A.S. Litvinenko[1], E.E. Vasenina, PhD, Prof.[2], O.S. Levin, PhD, Prof.[1, 2], A.G. Komarova[1], S.A. Bliznyuk, PhD[1], Yu.V. Karabach[1], N.M. Krivosheeva, PhD[1], E.I. Yakupova[1], A.A. Shavarov[1], N.L. Lyakhova, PhD[1]

[1] *Multidisciplinary Scientific-Clinical Center named after S.P. Botkin*
[2] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Contact person: Alisa S. Litvinenko, alisalitvinenko@mail.ru

Cerebral atherosclerosis (CA) is a progressive pathological process that causes stenosis of the cerebral vessels, mainly medium and large caliber arteries. CA underlies a large number of stroke cases, predominantly of the atherothrombotic subtype, determines the risk of recurrent ischemic events, and also negatively impacts patient mortality. Furthermore, CA significantly increases the risk of chronic cerebrovascular disease. This is largely due to increased vascular wall stiffness, reduced vascular reactivity, impaired autoregulation, and high risk of microembolization. The causes and mechanisms of CA are multifactorial and include metabolic disorders, endothelial dysfunction, neuroinflammation, oxidative stress, cellular apoptosis, and many other. This review is dedicated to the role of CA in the development of both acute and chronic cerebrovascular pathology.

Keywords: *cerebral atherosclerosis, chronic vascular encephalopathy, stroke, dyslipidemia, stiffness, autoregulation, vascular reactivity*



ГлавВрач ОНЛАЙН

Полезная информация
для принятия управленческих
решений

Обзоры рынка, экспертные мнения, обучающие программы,
юридические и кадровые аспекты управления клиникой

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!

Реклама

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

«Когнитивные» нарушения равновесия и ходьбы

О.А. Ганькина, к.м.н., Е.Е. Васенина, д.м.н., проф., О.С. Левин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. «Когнитивные» нарушения равновесия и ходьбы. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-40-48

Неустойчивость, нарушение равновесия и снижение памяти – наиболее частые жалобы пациентов пожилого возраста. Когнитивные процессы являются неотъемлемой частью поддержания баланса, устойчивости, они участвуют в контроле и регуляции ходьбы и любого двигательного акта. Когнитивный дефицит служит негативным предиктором, определяющим риск дальнейшего прогрессирования неустойчивости и склонности к падениям. Верно и обратное: как показывают результаты проспективных исследований, у пожилых пациентов с замедлением скорости ходьбы существенно повышается риск дальнейшего развития деменции. Таким образом, постуральная неустойчивость, нарушение ходьбы и когнитивные расстройства тесно связаны. Чаще всего коморбидность когнитивных и двигательных расстройств обсуждается в рамках цереброваскулярной патологии, однако подобное сочетание может встречаться и при нейродегенеративной патологии, в частности болезни Альцгеймера. В 2013 г. было предложено понятие синдрома моторного когнитивного риска – симптомокомплекса, выявление которого позволяет с высокой вероятностью прогнозировать дальнейшее развитие деменции. Его активная интеграция в клиническую практику позволит своевременно выявлять пациентов высокого риска, более дифференцированно подбирать терапию, что в конечном итоге улучшит качество оказания медицинской помощи таким пациентам.

Ключевые слова: *постуральная неустойчивость, когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт, синдром моторного когнитивного риска, ацетилхолин*

Постуральная неустойчивость и когнитивные функции

Нарушение равновесия, равно как и нарушение памяти, – самая частая жалоба, предъявляемая пациентами пожилого возраста на амбулаторном приеме у невролога [1]. Поддержание устойчивости является сложным многокомпонентным процессом, включающим прием, интеграцию и обработку сенсорных стимулов (когнитивный компонент), а также планирование и выполнение моторных актов [2]. Именно поэтому формирование постуральной (posture – поза, осанка, положение) неустойчивости может быть следствием как двигательных, так и когнитивных расстройств.

Постуральный контроль основан на постоянном поддержании вертикальной оси с возможностью быстрого перестроения центра тяжести при его малейшем отклонении от первоначальных параметров. Это обеспечивается за счет постоянной интеграции информации, поступающей от соматосенсорной (восприятие самого тела) и вестибулярной систем, а также от зрительного и слухового анализатора [3].

Проприоцептивные рецепторы участвуют в восприятии информации, поступающей от суставов, что позволяет проследить наличие в них пассивных или активных движений, оценить направление движения относительно других суставов и окружающей среды. Эти данные комбинируются с сигналами от афферентов мышечных веретен, которые оценивают положение и степень растяжения мышц, а также с информацией от кожных рецепторов. Все это в целом дает возможность сформировать представление об общей схеме тела человека, положении тела в пространстве и определить его вертикальную ось [4].

Вестибулярный аппарат несет в себе дополнительную информацию и позволяет контролировать любые отклонения вертикали, запуская процесс мышечно-суставного перестроения для обеспечения устойчивости тела и поддержания равновесия. Зрительный, тактильный, слуховой анализаторы также способствуют поступлению информации о положении тела в пространстве, но при этом в них самих заложена информация об изменении условий среды, что помогает лучше контролировать баланс и устойчивость [5].

Информация о положении тела, поступающая по вестибулярным, соматосенсорным и зрительным путям, частично дублируется. Одновременная работа этих трех систем в условиях нарушенной проприоцепции позволяет поддерживать постуральный контроль. Причем данные, поступающие от визуального анализатора, видимо, играют более значимую компенсаторную роль, чем данные, поступающие от вестибулярного анализатора. Например, у пациентов с повторяющимися падениями, грубым нарушением постурального контроля риск падений резко возрастает при закрывании глаз, что указывает на зависимость постуральной устойчивости от визуальной информации [6].

Нормальное когнитивное функционирование является неотъемлемой частью поддержания устойчивости и формирования адекватных двигательных актов. Внимание, зрительно-пространственные функции позволяют составить представление о положении тела в пространстве, при необходимости инициировать отклонение оси тела под воздействием каких-либо внешних факторов (движение предметов или окружающих людей), а также при возникновении опасности или угрозы обеспечить реакцию «замри» или инициировать стрессовый ответ. И если раньше адекватный постуральный контроль считался исключительно рефлекторным процессом, сейчас все чаще высказывается мнение о существенной роли корковых отделов в поддержании устойчивости [3]. Действительно, именно кора, интегрируя всю поступающую информацию, участвует в выборе оптимальной стратегии для поддержания равновесия, обеспечивая переход от сенсорной афферентной к моторной эфферентной системе. Так, исследования биологической обратной связи подтверждают наличие корковых модуляций в ответ на любые нервно-мышечные сигналы [7]. Нейрофизиологические исследования демонстрируют прямую зависимость постуральной устойчивости от активности в передней поясной, префронтальной и задней теменной коре. Адекватность работы сенсорных систем – неотъемлемой части постурального контроля – напрямую связана с представленностью тета-диапазона в области лобных и теменных долей [8], а мышечная афферентация коррелирует с мощностью бета-диапазона в сенсомоторной коре [9]. Кроме того, обнаружено, что всплеск амплитуды гамма-волн обрабатывает инициацию компенсаторного движения назад, когда равновесие находится под угрозой [10]. О важной роли корковой афферентации в поддержании баланса говорят и исследования с усложненной задачей. Показано, что при закрывании глаз или усложнении позы путем перемещения одной ноги перед другой степень устойчивости напрямую связана с увеличением уровня мощности бета- и сигма-диапазона в центральных и теменных областях [11]. При условно-вестибулярных причинах нарушения устойчивости способность устоять определяется двусторонней активацией височно-теменных корковых областей [12]. Таким образом, корковая модуляция по сути формирует обратную сенсорную связь, что необходимо для произвольных постуральных корректировок, без которых поддержание устойчивости и баланса невозможно.

Эти выводы подтверждают данные, полученные с помощью структурной нейровизуализации: установлены прямые корреляционные связи между способностью к поддержанию равновесия и общим объемом серого вещества. Верно и обратное: атрофические изменения в корковых отделах достоверно связаны с нарушением постурального контроля и высоким риском падений. Особенно значимыми зонами у лиц с постуральной неустойчивостью являются островок, таламус, верхняя теменная кора и височно-теменной стык [13], а также, вероятно, первичная моторная и премоторная кора [14].

Вовлечение корковых отделов в процесс обеспечения постурального контроля позволяет предположить, что поддержание устойчивости напрямую зависит от состояния когнитивных функций. Роль сенсорных систем и адекватной когнитивной обработки существенно возрастает при нарушении процесса проприоцепции. Это крайне актуально для пожилых людей, ведь с возрастом суставы деформируются, значительно увеличивается распространенность остеоартрозов и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, а следовательно, нарушается работа суставных рецепторов. Кроме того, чем старше человек, тем выше риск развития саркопении. Саркопения (от греч. sarx – тело, плоть, penia – снижение) – прогрессирующее и генерализованное снижение мышечной массы и силы – также часто сопровождает процесс старения. У людей в возрасте 65 лет и старше мышечная масса теряется со скоростью 0,64–0,70% в год от исходного уровня у женщин и 0,80–0,98% – у мужчин. Мышечная сила теряется с еще большей скоростью: 2,5–3,0% в год у женщин и 3–4% – у мужчин [15]. Естественно, это приводит к мышечной атрофии и дополнительно нарушает адекватное восприятие схемы тела. Процесс усугубляется утратой кожной афферентации, а также возрастными изменениями вестибулярного аппарата. В итоге постуральный контроль начинает сильнее зависеть от возможностей произвольного контроля, состояния сенсорных анализаторов и когнитивной обработки поступающей от них информации. Именно поэтому многоцентровые исследования демонстрируют прямые корреляционные связи между показателями постуральной устойчивости и оценками нейропсихологических тестов.

У пациентов с когнитивной дисфункцией нарушается способность поддержания устойчивости, заметно возрастает риск падений.

Методы выявления постуральной неустойчивости

Существует два основных показателя, оценивающих равновесие: статическая постуральная устойчивость на неподвижной опоре и динамическая постуральная устойчивость, которая определяется с помощью балансировочной доски во время процедуры качания, когда поза человека намеренно нарушается и его центр тяжести постоянно смещается.

Для проверки статической постуральной устойчивости обычно используют толчковую пробу (проба Тевенара): врач встает позади больного и, предупредив, подталкивает его за плечи на себя с такой силой, чтобы пациент сделал шаг назад. В норме пациент ловит равновесие, рефлекторно наклоняя туловище вперед или делая еще один-два шага назад. При постуральной неустойчивости он медленно, как подпиленное дерево, падает без какой-либо попытки удержать равновесие или делает несколько дополнительных мелких шажков назад (ретропульсия). Еще один способ выявления статической постуральной устойчивости – функциональный тест на досягаемость: пациент, оставаясь на месте, пытается дотянуться как можно дальше вперед [16, 17].

При оценке динамической постуральной устойчивости кажущаяся простой задача устоять неподвижно на движущейся доске требует множественных сенсорных стимулов для поддержания вертикального равновесия, включающих адаптацию к колебаниям, игнорирование отвлекающих факторов в окружающей среде, которые конкурируют с необходимой для устойчивости сенсорной информацией [18]. Следовательно, оценка динамического баланса, особенно с дополнительной когнитивной задачей, считается более чувствительным инструментом для оценки постуральной неустойчивости, так как включает комплекс различных систем, участвующих в поддержании равновесия. Показано, что оценка динамической устойчивости в аспекте выявления риска падений более эффективна, чем тест на статический баланс. Такой подход должен активнее внедряться для лиц высокого риска, к которым относится большинство пожилых людей. Вариантами проведения данного теста считаются компьютерная динамическая посурография с использованием элементов виртуальной реальности, а также предложенный Z. Halmi и соавт. тест с передачей вокруг тела из руки в руку мячей разного веса [16, 19].

Нарушение ходьбы и когнитивные функции

Если даже в неподвижном состоянии равновесие человека во многом определяется состоянием систем, обеспечивающих постуральный контроль, очевидно, что способность ходить напрямую зависит от состояния постуральной устойчивости и ее регуляции. В динамических и нестабильных условиях, когда ось тела постоянно смещается, необходимо не только постоянно поддерживать тело в вертикальном положении, но и подстраивать вертикаль с учетом постоянного движения вперед [4].

Даже при обычной ходьбе по ровной местности в абсолютно спокойных условиях при подъеме маховой ноги тело теряет равновесие и центр тяжести выходит из опорного основания. Для продолжения движения работа центра тяжести восстанавливается с помощью антигравитационных мышц [20]. Неожиданные изменения во время ходьбы также приводят к мышечным перестроениям, в результате могут изменяться длина и частота шага, что позволяет быстрее вернуться в устойчивое положение [1]. При нарушении восприятия схемы тела и вертикальной оси коррекция старого центра тяжести и формирование нового будут ограниченны, что приведет к неустойчивости, нарушению шага и замедленности. Устойчивость при ходьбе значительно усугубляют позные расстройства. Две трети веса человека и его центр тяжести приходятся на верхнюю половину тела. Поэтому наличие позных деформаций в данной области приводит к тому, что при ходьбе голова пациента, наклоняясь вперед в попытке догнать свой центр тяжести, наоборот, еще больше смещает его, способствуя развитию пропульсий – пробежек при ходьбе и семенящей походки, что также увеличивает вероятность падений [1].

При ходьбе в сложных условиях, то есть при наличии множества помех и дополнительных факторов, способных привести к отклонению оси тела и изменению траектории движения (люди, светофоры, машины, неровности на дороге и т.д.), значимость слаженной работы систем постурального контроля увеличивается в разы. Кроме того, движение невозможно без адекватного восприятия окружающей среды и напрямую зависит от внимания, скорости переключения, нормальной работы зрительно-пространственных и регуляторных функций, то есть неразрывно связано с когнитивными процессами. В норме при любой дополнительной когнитивной нагрузке (например, разговор по телефону, требующий принятия решения) скорость ходьбы значительно замедляется, вплоть до полной остановки, поскольку внимания оказывается недостаточно для обеспечения полной безопасности движения.

Современные клинические исследования подтверждают постулат, что нарушение движения тесно связано с когнитивными расстройствами и даже может служить предиктором их развития. Различные метаанализы показывают, что замедление скорости ходьбы коррелирует с нейропсихологическими оценками. Так, по сравнению со скоростью ходьбы здоровых людей у людей с когнитивными нарушениями она снижается на 0,11 м/с на начальных стадиях, на 0,20 м/с – при легкой деменции и на 0,41 м/с – при умеренной деменции. Скорость ходьбы снижается даже в отсутствие первично-двигательного дефицита, что подчеркивает роль именно когнитивных функций в развитии подобных нарушений. В метаанализе с участием почти 30 тыс. человек показано,

что замедление ходьбы является неблагоприятным фактором, определяющим высокий риск дальнейшего развития когнитивного снижения [21].
Действительно, любой двигательный акт требует планирования и траектории выполнения, что является «зоной ответственности» когниции. Неудивительно, что процесс ходьбы и когнитивные функции имеют нейроанатомические «точки пересечения». Так, снижение метаболизма в задней части поясной извилины и первичной сенсомоторной коре, по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, напрямую коррелирует как с когнитивным, так и с двигательным дефектом, определяя и замедление скорости походки, и нарушение регуляторных функций. Это подчеркивает их неразрывное взаимодействие и интеграцию [22].
Помимо структурных переплетений существует нейрохимическая теория коморбидности двигательных и когнитивных расстройств. Показано, что нарушение постурального контроля и первично-когнитивные расстройства сопровождаются значительным холинергическим дефицитом, а при их сочетании степень холинергической денервации многократно увеличивается. Именно поэтому применение препаратов с холинолитическим действием ассоциируется с высоким риском падений. Исследования функциональной нейровизуализации показали, что адекватная двигательная активность и состояние устойчивости непосредственно связаны с активностью педункулопонтинного ядра в стволе мозга [23]. Возможности когнитивной деятельности во многом определяются состоянием ядра Мейнерта, прилежащего к энторинальной коре. Обе эти структуры состоят из холинергических нейронов и по сути обеспечивают основной пул холинергических влияний на вещество мозга [24]. Соответственно в условиях холинергического дефицита, к которому приводят как возрастные изменения, так и огромный пул неврологической патологии (цереброваскулярная и нейродегенеративная патология), за счет вовлечения обеих структур можно наблюдать комбинацию двигательных и когнитивных расстройств. Пожалуй, самым ярким примером подобного пересечения служит дисциркуляторная энцефалопатия.

Нарушения ходьбы, равновесия и когнитивная дисфункция при хронической цереброваскулярной патологии

Дисциркуляторная энцефалопатия – самое частое цереброваскулярное заболевание среди лиц пожилого возраста. В основе данного состояния лежит многоочаговое или диффузное ишемическое поражение головного мозга, основным этиологическим фактором развития которого является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия). Развивающееся поражение мелких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия) приводит прежде всего к нарушению кровоснабжения глубинных отделов мозга, а нарушение кровоснабжения глубинных отделов – к нарушению работы базальных ганглиев, корково-подкорковых связей, ходьбы и когнитивным расстройствам. Сосудистые изменения влияют не только на кровоток. При наличии микроинфарктов, кистозно-глиозных изменений могут возникать и структурные дефекты [25]. Структурное повреждение вещества мозга, особенно в области проводящих путей, ответственных за контроль движения, приводит к развитию нарушения равновесия и ходьбы. Так, расположение сосудистых очагов вдоль длинных петлевых трактов сопровождается развитием постуральной неустойчивости. Исследование с участием 431 пациента в возрасте 50–85 лет показало, что на ходьбу влияет как гиперинтенсивность белого вещества, так и лакунарные инфаркты [26]. Нарастание сосудистых изменений способствует замедлению скорости ходьбы. Показатели скорости ходьбы составляют 1,24, 1,18 и 1,09 м/с в группах с легкой, средней и тяжелой степенью гиперинтенсивности белого вещества соответственно [27].
Наверное, наиболее значимой причиной нарушений ходьбы у пациентов с микроангиопатией является нарушение корково-подкорковых связей в рамках симптомов разобщения, что приводит к нарушению сложной регуляции двигательного акта. Нарушение коркового контроля и, как следствие, сбой «программирования» движения объясняют особенности расстройств движения при хронической сосудистой патологии. Пациент, демонстрирующий грубые нарушения акта ходьбы с топтанием на месте, застыванием и неспособностью передвигаться вперед, может прекрасно имитировать эти движения лежа на кровати. То есть, когда двигательный акт происходит автоматически и не требует когнитивного контроля и регуляции программы в условиях сложной окружающей среды, никаких расстройств у пациентов может не выявляться.
Расстройства движений усугубляет развивающаяся в рамках дисциркуляторной энцефалопатии дисфункция дорсолатерального префронтального нейронного круга, приводящая к возникновению дизрегуляторного когнитивного дефицита. Нарушение инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, когнитивной гибкости (способность к переключению) и сбой контроля достижения запланированного результата, несомненно, негативно влияют на равновесие и ходьбу, особенно во внезапно меняющихся условиях [28]. Несмотря на то что двигательный дефект при дисциркуляторной энцефалопатии считается явным и инвалидизирующим, именно когнитивные нарушения определяют тяжесть заболевания, так как во многом обусловливают двигательные проблемы.

Нарушения ходьбы, равновесия, когнитивная дисфункция и инсульт

Инсульт также приводит к развитию когнитивных нарушений и расстройству равновесия и ходьбы. На фоне поражения крупных сосудов развиваются

обширные (территориальные) корковые или подкорковые инфаркты, вследствие чего нарушаются связи коры головного мозга с подкорковой областью. Кроме того, остро возникающий очаговый дефицит со слабостью в нижних конечностях способствует нарушению поддержания равновесия. В течение десятилетий считалось, что основной причиной постуральной неустойчивости после инсульта является асимметрия опоры на нижнюю конечность. Однако если симметрия опоры между паретичной и непаретичной ногой возвращалась к исходному уровню, то постуральная устойчивость у пациентов после инсульта полностью не восстанавливалась, причем в более тяжелом положении оказывались пациенты пожилого возраста. В исследовании постуральной устойчивости у пациентов моложе и старше 65 лет, перенесших инсульт, у участников моложе 65 лет наблюдалась хорошая устойчивость в вертикальном положении. В то же время у представителей старшей группы отмечалась постуральная неустойчивость, оцениваемая статической постурографией как с открытыми, так и с закрытыми глазами, по сравнению с пожилыми здоровыми контрольными лицами [16]. Исследователи предположили, что возрастные изменения постуральной устойчивости – следствие нейродегенеративных процессов и нарушений межнейронных связей структур головного мозга. Степень функциональных нарушений лишь частично связана с выраженностью и локализацией сосудистых изменений по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в большей степени она коррелирует со степенью церебральной атрофии.

Атрофия серого вещества при сосудистом повреждении головного мозга, вероятно, возникает вследствие грубых нарушений метаболизма в отсутствие достаточного кровотока [29]. Гиперинтенсивность белого вещества уменьшает общий мозговой кровоток до 20% и влияет на метаболизм глюкозы, что и способствует развитию атрофии [30, 31]. Серое вещество помогает поддерживать осанку [3], а также осуществляет когнитивные функции. И хотя прямых взаимосвязей между общей атрофией серого вещества и когнитивными нарушениями не установлено, трудности баланса и походки можно частично объяснить снижением когнитивных функций (как часть двигательно-когнитивной взаимозависимости).

Чаще атрофия серого вещества развивается как результат течения нейродегенеративного процесса. По данным исследований, медленная походка у пожилых связана с меньшим общим объемом мозга, объемом серого вещества мозжечка, а также объемом гиппокампа. Атрофия гиппокампа ассоциирована со снижением скорости ходьбы [32]. В исследовании меньший объем правого гиппокампа у 175 взрослых (средний возраст – 73 года) был единственной областью мозга, связанной как с замедленной походкой, так и с когнитивными нарушениями [27]. Согласно данным позитронно-эмиссионной томографии с выявлением амилоида, отложение бета-амилоида (Аβ) в задней и передней части скорлупы, затылочной коре, предклинье и передней поясной извилине сопровождается снижением скорости ходьбы. Снижение работоспособности нижних конечностей в данной ситуации, вероятно, объясняется тем, что нагрузка Аβ локализуется в областях головного мозга, важных для планирования движений, таких как скорлупа, дорсолатеральная префронтальная кора, латеральная височная доля и предклинье [33, 34]. Частым нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся замедлением ходьбы и снижением когнитивных функций, может быть болезнь Альцгеймера.

Синдром моторного когнитивного риска как дебют нейродегенеративного заболевания

В 2013 г. J. Verghese и его коллеги предложили термин «синдром моторного когнитивного риска» как синдром преддеменции [35], который может представлять преморбидную стадию любой деменции, в том числе болезни Альцгеймера [22]. Скорость ходьбы может снизиться за 12 лет до начала умеренного когнитивного расстройства, переходной стадии от обычного старения к деменции при болезни Альцгеймера [36].

Синдром моторного когнитивного риска определяется на основании четырех критериев:

1) субъективные когнитивные жалобы, выявленные с помощью стандартизированных опросников;
2) медленная походка, определяемая как одно стандартное отклонение или более ниже средних значений походки, соответствующих возрасту и полу;
3) способность передвигаться;
4) отсутствие деменции [37].

Субъективные когнитивные жалобы на память обычно фиксировались с помощью стандартизированного опросника о потере памяти – 15-пунктовой шкалы гериатрической депрессии (GDS) (J. Yesavage и соавт., 1983) при ответе «да» на вопрос: «Думаете ли вы, что у вас больше проблем с памятью, чем у большинства?» [38].

В 2002 г. J. Verghese и его коллеги показали, что нарушения походки у взрослых в возрасте ≥ 75 лет предсказывают деменцию [39]. Согласно метаанализу пяти исследований с участием 13 130 пожилых людей, медленная скорость ходьбы предшествует деменции [40]. Другой метаанализ 13 исследований с участием 23 512 пожилых людей также подтвердил, что, в частности, медленная ходьба и клинические нарушения при ходьбе – предикторы любой деменции [41]. При этом риск снижения когнитивных функций или деменции при синдроме моторного когнитивного риска выше, чем изолированно при медленной ходьбе или субъективных когнитивных жалобах на память [42].

На основании результатов проведенных работ установлено, что распространенность синдрома моторного когнитивного риска среди 26 802 взрослых без деменции и инвалидности в возрасте ≥ 60 лет из 17 стран составляет 9,7%. Общий уровень заболеваемости с поправкой на возраст и пол, основанный на четырех когортах в США, включавших 3128 пациентов

в возрасте ≥ 60 лет, составил 65,2/1000 человеколет [38]. С возрастом распространенность и заболеваемость синдромом моторного когнитивного риска возрастают до 8,9% среди пациентов в возрасте 60–74 лет и до 10,6% среди пациентов в возрасте ≥ 75 лет [38]. Это согласуется с данными в отношении нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, у пациентов пожилого возраста.

Синдром моторного когнитивного риска не только негативно влияет на ходьбу, но и увеличивает риск падений. Согласно результатам продольных исследований с участием 6204 пациентов в возрасте ≥ 60 лет без деменции, синдром моторного когнитивного риска повышает риск падений в большей степени, чем его отдельные компоненты [43]. В исследовании с участием 4235 взрослых (средний возраст – 72 года) синдром моторного когнитивного риска рассматривался как прогностический фактор повышенного риска инвалидности, определяемый как подтвержденная потребность в страховании на случай длительного ухода. У 11 867 пациентов в возрасте ≥ 65 лет без деменции в трех известных когортных исследованиях синдром моторного когнитивного риска служил предиктором смертности в течение медианного периода наблюдения 28 месяцев [44].

Медленная ходьба и субъективные жалобы на память имеют несколько общих факторов риска: изменения уровня кортизола, низкий уровень витаминов D и K, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [45]. Однако, по данным нейровизуализации, у пациентов с синдромом моторного когнитивного риска прямой взаимосвязи с сосудистым поражением мозга не выявлено. Нейровизуализация, выполненная 28 взрослым пациентам с синдромом моторного когнитивного риска и 143 взрослым группы контроля, показала, что участники с синдромом моторного когнитивного риска имеют меньшие объемы общего серого вещества, общего серого вещества коры, премоторной коры, префронтальной коры и дорсолатерального сегмента префронтальной коры [41]. В исследовании с участием 358 взрослых не установлено связи между гиперинтенсивностью белого вещества и синдромом моторного когнитивного риска [46]. При этом имеются отдельные публикации, например исследование с участием 139 пожилых людей, в которых синдром моторного когнитивного риска был связан с лобными лакунарными инфарктами [47], что не позволяет исключить течение цереброваскулярной патологии.

Воксельная морфометрия серого вещества головного мозга, выполненная 267 пациентам (средний возраст – 75,6 года) из трех различных когортных исследований, показала связь объема серого вещества с синдромом моторного когнитивного риска. Это позволяет предположить, что синдром моторного когнитивного риска связан с атрофией серого вещества в областях мозга, отвечающих за функцию контроля, а не за моторные аспекты ходьбы [48]. Систематический обзор показал, что синдром моторного когнитивного риска ассоциирован с меньшим объемом серого вещества, главным образом в префронтальной коре. Исходя из этого, можно предположить, что патология головного мозга, лежащая в основе данного синдрома, заключается в нейродегенеративных изменениях и нейромедиаторном дефиците [42].

Медикаментозная терапия нарушения равновесия и ходьбы

Несомненная связь постуральной устойчивости и ходьбы с когнитивными нарушениями предполагает возможность использования для коррекции данных нарушений препаратов, улучшающих обе эти функции. Общим нейромедиатором в данной ситуации выступает ацетилхолин, который активен в центрах, отвечающих за движение, например в педункулопонтинном ядре, а также в других ядрах ствола головного мозга, ответственных за выполнение движения. В то же время холинергическая система, особенно базальное крупноклеточное ядро переднего мозга – ядро Мейнерта, играет важнейшую роль в обеспечении различных форм внимания, в том числе ответственных за исполнительный контроль поддержания равновесия и ходьбы [49]. В отдельных работах показана эффективность холинергической терапии противодементными препаратами в снижении риска падений. И хотя данные не подтверждены в больших рандомизированных исследованиях, открывается перспектива использования данного направления для коррекции постуральной неустойчивости. Однако на практике назначение противодементного препарата возможно только при наличии деменции. Альтернативным вариантом, который можно использовать независимо от тяжести когнитивных расстройств, является применение донаторов холина, например холина альфосцерата.

Холина альфосцерат доставляется в мозг через гематоэнцефалический барьер, что приводит к увеличению синтеза и секреции ацетилхолина, а следовательно, к усилению метаболических процессов и активации структур ретикулярной формации головного мозга [50]. Клинические испытания, включая двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, продемонстрировали эффективность холина альфосцерата в улучшении памяти и внимания у пациентов со сниженными когнитивными функциями (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и цереброваскулярные заболевания), что вторично может улучшать корково-подкорковый контроль функции ходьбы [51]. Фармакодинамические исследования подтвердили, что холина альфосцерат действует на синаптическую, в том числе холинергическую, передачу нервного импульса (нейротрансмиссию), пластичность нейронной мембраны и функцию рецепторов, что особенно важно для функционирования холинергических связей, обеспечивающих поддержание равновесия и ходьбы [51].

Результаты отечественного клинического исследования Е.В. Костенко и соавт., выполненного на базе городской больницы, подтверждают эффективность

холина альфосцерата (Церепро) у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. По завершении двухмесячной терапии препаратом Церепро у 30 пациентов отмечалось достоверное улучшение нейропсихологического статуса, а также положительная динамика в неврологической и общесоматической сферах [52].

У пациентов, перенесших инсульт, помимо нейромедиаторного дефицита имеются острые повреждения самих нейронов. В данной ситуации целесообразно использовать препараты комбинированного действия, которое наравне с холинергическим эффектом направлено на стабилизацию и поддержание нейронов в очаге повреждения. Цитиколин (Нейпилепт) является предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), характеризуется широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, влияя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта прием цитиколина уменьшает объем поврежденной ткани, улучшает холинергическую передачу [53]. Кроме того, более высокие концентрации плазменного фосфатидилхолина – конечного результата метаболизма цитиколина – имеют благоприятный профиль кардиометаболического риска и снижают риск поражения крупных сосудов головного мозга [54]. Эффективность цитиколина (Нейпилепта) подтверждена также у пациентов без острого повреждения мозга. Так, в работе Т.В. Шутеевой (2018) показана высокая эффективность препарата у пациентов с проявлениями астении и другими аффективными нарушениями. Это объясняется механизмами регуляции не только ацетилхолинового, но также бензодиазепинового и гАМКергического рецепторного комплекса [55]. Комбинированная терапия, включающая холина альфосцерат (Церетон) и цитиколин (Нейпилепт), оказывает синергичный эффект, усиливая нейропластичность и улучшая восстановление двигательных функций после ишемического инсульта [56].

Общим условием ведения больных с постуральными нарушениями является отмена любых препаратов, заведомо ухудшающих когнитивные функции (бензодиазепинов, антихолинергических препаратов), а также избегание приема трициклических антидепрессантов с холинолитическим действием. У пациентов могут быть разные причины постуральной нестабильности и разные ресурсы для лечения, поэтому лечение должно быть персонализированным с учетом индивидуальных факторов. Пациентов следует обучать методам безопасности (наличие поручней, поддержка при ходьбе, в том числе с использованием инвалидной коляски) и основам менее травматичного падения [57].

В перспективе исследования, направленные на поиск терапевтических методов лечения постуральных нарушений, скорее всего, будут включать мультимодальные методы с использованием двигательных и когнитивных механизмов развития подобных нарушений.

Финансирование. *Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования или иной поддержки.*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. Скрипкина Н.А., Левин О.С. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115 (6–2): 54–60.
2. Jacobs J.V., Horak F.B. Cortical control of postural responses. J. Neural. Transm. (Vienna). 2007; 114 (10): 1339–1348.
3. Chang C.J., Yang T.F., Yang S.W., Chern J.S. Cortical modulation of motor control biofeedback among the elderly with high fall risk during a posture perturbation task with augmented reality. Front. Aging Neurosci. 2016; 8: 80.
4. Левин О.С., Замерград М.В., Артемьев Д.В. и др. Неврология вертикали. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2021; 1–2: 36–42.
5. Varghese J.P., Beyer K.B., Williams L., et al. Standing still: is there a role for the cortex? Neurosci. Lett. 2015; 590: 18–23.
6. Tossavainen T., Juhola M., Pyykkö I., et al. Development of virtual reality stimuli for force platform posturography. Int. J. Med. Inform. 2003; 70 (2–3): 277–283.
7. Hülsdünker T., Mierau A., Neeb C., et al. Cortical processes associated with continuous balance control as revealed by EEG spectral power. Neurosci. Lett. 2015; 592: 1–5.
8. Sipp A.R., Gwin J.T., Makeig S., Ferris D.P. Loss of balance during balance beam walking elicits a multifocal theta band electrocortical response. J. Neurophysiol. 2013; 110 (9): 2050–2060.
9. Jacobs J.V., Wu G., Kelly K.M. Evidence for beta corticomuscular coherence during human standing balance: effects of stance width, vision, and support surface. Neuroscience. 2015; 298: 1–11.
10. Slobounov S.M., Teel E., Newell K.M. Modulation of cortical activity in response to visually induced postural perturbation: combined VR and EEG study. Neurosci. Lett. 2013; 547: 6–9.
11. Tse Y.Y., Petrofsky J.S., Berk L., et al. Postural sway and rhythmic electroencephalography analysis of cortical activation during eight balance training tasks. Med. Sci. Monit. 2013; 19: 175–186.

12. Karim H., Fuhrman S.I., Sparto P., et al. Functional brain imaging of multi-sensory vestibular processing during computerized dynamic posturography using near-infrared spectroscopy. Neuroimage. 2013; 74: 318–325.
13. Sullivan E.V., Zahr N.M., Sassoon S.A., et al. Postural instability in HIV infection: relation to central and peripheral nervous system markers. AIDS. 2023; 37 (7): 1085–1096.
14. Taube W., Mouthon M., Leukel C., et al. Brain activity during observation and motor imagery of different balance tasks: an fMRI study. Cortex. 2015; 64: 102–114.
15. Mitchell W.K., Williams J., Atherton P., et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. Front. Physiol. 2012; 3: 260.
16. Halmi Z., Stone T.W., Dinya E., Málly J. Postural instability years after stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2020; 29 (9): 105038.
17. Султанова С.Г., Федорова Н.В., Бриль Е.В. и др. Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость при болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (9): 123–130.
18. Bolton D.A. The role of the cerebral cortex in postural responses to externally induced perturbations. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015; 57: 142–155.
19. Tsai Y.C., Hsieh L.F., Yang S. Age-related changes in posture response under a continuous and unexpected perturbation. J. Biomech. 2014; 47 (2): 482–490.
20. Welter M.L., Do M.C., Chastan N., et al. Control of vertical components of gait during initiation of walking in normal adults and patients with progressive supranuclear palsy. Gait Posture. 2007; 26 (3): 393–399.
21. Peel N.M., Alapatt L.J., Jones L.V., Hubbard R.E. The association between gait speed and cognitive status in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2019; 74 (6): 943–948.
22. Semba R.D., Tian Q., Carlson M.C., et al. Motoric cognitive risk syndrome: integration of two early harbingers of dementia in older adults. Ageing Res. Rev. 2020; 58: 101022.
23. Rahimpour S., Gaztanaga W., Yadav A.P., et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: invasive and noninvasive neuromodulation. Neuromodulation. 2021; 24 (5): 829–842.
24. Chu W.T., Wang W.E., Zaborszky L., et al. Association of cognitive impairment with free water in the nucleus basalis of Meynert and locus coeruleus to transentorhinal cortex tract. Neurology. 2022; 98 (7): e700–e710.
25. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 3: 40–46.
26. De Laat K.F., van Norden A.G., Gons R.A., et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease. Stroke. 2010; 41 (8): 1652–1658.
27. Baezner H., Blahak C., Poggesi A., et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. Neurology. 2008; 70 (12): 935–942.
28. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (6–2): 87–95.
29. Kuczynski B., Targan E., Madison C., et al. White matter integrity and cortical metabolic associations in aging and dementia. Alzheimers Dement. 2010; 6 (1): 54–62.
30. Jagust W.J., Zheng L., Harvey D.J., et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. Ann. Neurol. 2008; 63 (1): 72–80.
31. Palakurthi B., Burugupally S.P. Postural instability in Parkinson's disease: a review. Brain Sci. 2019; 9 (9): 239.
32. Callisaya M.L., Beare R., Phan T.G., et al. Brain structural change and gait decline: a longitudinal population-based study. J. Am. Geriatr. Soc. 2013; 61 (7): 1074–1079.
33. Del Campo N., Payoux P., Djilali A., et al. Relationship of regional brain β-amyloid to gait speed. Neurology. 2016; 86 (1): 36–43.
34. Tian Q., Resnick S.M., Bilgel M., et al. β-amyloid burden predicts lower extremity performance decline in cognitively unimpaired older adults. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2017; 72 (5): 716–723.
35. Verghese J., Holtzer R., Wang C., et al. Role of APOE genotype in gait decline and disability in aging. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2013; 68 (11): 1395–1401.
36. Buracchio T., Dodge H.H., Howieson D., et al. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. Arch. Neurol. 2010; 67 (8): 980–986.
37. Ayers E., Verghese J. Diagnosing motoric cognitive risk syndrome to predict progression to dementia. Neurodegener. Dis. Manag. 2014; 4 (5): 339–342.
38. Verghese J., Annweiler C., Ayers E., et al. Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. Neurology. 2014; 83 (8): 718–726.
39. Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B., et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. N. Engl. J. Med. 2002; 347 (22): 1761–1768.
40. Kueper J.K., Speechley M., Lingum N.R., Montero-Odasso M. Motor function and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2017; 46 (5): 729–738.

41. Beauchet O., Allali G., Annweiler C., Verghese J. Association of motoric cognitive risk syndrome with brain volumes: results from the GAIT study. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2016; 71 (8): 1081–1088.
42. Sekhon H., Allali G., Launay C.P., et al. Motoric cognitive risk syndrome, incident cognitive impairment and morphological brain abnormalities: systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2019; 123: 45–54.
43. Callisaya M.L., Ayers E., Barzilai N., et al. Motoric cognitive risk syndrome and falls risk: a multi-center study. J. Alzheimers Dis. 2016; 53 (3): 1043–1052.
44. Ayers E., Verghese J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. Alzheimers Dement. 2016; 12 (5): 556–564.
45. Chhetri J.K., Chan P., Vellas B., Cesari M. Motoric cognitive risk syndrome: predictor of dementia and age-related negative outcomes. Front. Med. (Lausanne). 2017; 4: 166.
46. Mergeche J.L., Verghese J., Allali G., et al. White matter hyperintensities in older adults and motoric cognitive risk syndrome. J. Neuroimaging Psychiatry Neurol. 2016; 1 (2): 73–78.
47. Wang N., Allali G., Kesavadas C., et al. Cerebral small vessel disease and motoric cognitive risk syndrome: results from the Kerala-Einstein study. J. Alzheimers Dis. 2016; 50 (3): 699–707.
48. Blumen H.M., Allali G., Beauchet O., et al. A gray matter volume covariance network associated with the motoric cognitive risk syndrome: a multicohort MRI study. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2019; 74 (6): 884–889.
49. Callisaya M.L., Blizzard C.L., Wood A.G., et al. Longitudinal relationships between cognitive decline and gait slowing: the Tasmanian study of cognition and gait. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2015; 70 (10): 1226–1232.
50. Lee W., Kim M. Comparative study of choline alfoscerate as a combination therapy with donepezil: a mixed double-blind randomized controlled and open-label observation trial. Medicine (Baltimore). 2024; 103 (24): e38067.
51. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin. Ther. 2003; 25 (1): 178–193.
52. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Артемова И.Ю. и др. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 3: 24–30.
53. Agarwal A., Vishnu V.Y., Sharma J., et al. Citicoline in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. PLoS One. 2022; 17 (5): e0269224.
54. Roe A.J., Zhang S., Bhadelia R.A., et al. Choline and its metabolites are differently associated with cardiometabolic risk factors, history of cardiovascular disease, and MRI-documented cerebrovascular disease in older adults. Am. J. Clin. Nutr. 2017; 105 (6): 1283–1290.
55. Шутеева Т.В. Применение нейпилепта для коррекции проявлений астенического синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (2): 81–84.
56. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. Нервные болезни. 2020; 2: 75–78.
57. Cordovilla-Guardia S., Molina T.B., Franco-Antonio C., et al. Association of benzodiazepines, opioids and tricyclic antidepressants use and falls in trauma patients: conditional effect of age. PLoS One. 2020; 15 (1): e0227696.

‘Cognitive’ Disorders of Balance and Walking

O.A. Gankina, PhD, E.E. Vasenina, PhD, Prof., O.S. Levin, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

Imbalance worsens a person's standard of living, makes it difficult for him to self-serve and often requires constant outside help. At the moment, there is no reliable therapy to improve resistance, since the causes of postural disorders may be different. Cognitive control of walking is an important stage of walking and often suffers from the development of cognitive impairment. The most common combination of cognitive and postural disorders occurs in patients with dyscirculatory encephalopathy, is observed in stroke, but may also occur in neurodegenerative pathology, such as Alzheimer's disease. At the same time, not only cognitive impairment can lead to impaired walking, slow walking itself can be a predictor of cognitive impairment. In 2013, the concept of motor cognitive risk syndrome was introduced, which, based on subjective complaints about memory, the absence of dementia combined with the ability to move, but slow walking, predicts the risk of developing dementia to a greater extent than each individual symptom individually. General neurotransmitter cholinergic deficiency, which leads to both movement disorders and cognitive disorders, can be considered as a potential target for improving these functions through the use of cholinergic therapy.

Keywords: *postural instability, cognitive impairment, dyscirculatory encephalopathy, stroke, motor cognitive risk syndrome, acetylcholine*

Церетон®

холина альфосцерат

когнитив включает ON

- УВЕЛИЧИВАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ[2-4]
- УСИЛИВАЕТ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ[2-4]
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ НЕЙРОРЕЦЕПТОРОВ[2-4]
- ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ[2-4]

НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ[1] ФОРМЫ – УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСОВ ТЕРАПИИ[2-4]



ЛП-№(000946)-(РГ-RU)

ЛП-№(002526)-(РГ-RU)

Раствор для в/в и в/м введения

250 мг/мл 4 мл
ампулы № 3, № 5

РУ ЛП-№(000946)-(РГ-RU)



ЛП-№(004491)-(РГ-RU)

Капсулы

400 мг
№ 14, № 28,
№ 56, № 112

РУ ЛП-№(002526)-(РГ-RU)

Раствор для приёма внутрь

120 мг/мл
флакон 30 мл, 100 мл

РУ ЛП-№(004491)-(РГ-RU)

1. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ **2.** Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приёма внутрь, ЛП-№(004491)-(РГ-RU) от 02.02.2024. **3.** Листок-вкладыш – информация для пациентов Церетон® капсулы, ЛП-№(002526)-(РГ-RU) от 13.06.2023. **4.** Листок-вкладыш – информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций, ЛП-№(000946)-(РГ-RU) от 14.02.2023.

СОТЕКС

ПРОТЕК 35 ЛЕТ

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11
Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 (495) 956-29-30;Электронная почта: info@sotex.ru
Претензии потребителей направлять по адресу: электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

iClinic

Подробнее
о препарате Церетон®

Реклама

[1] Ошский государственный университет

[2] Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

[3] Медицинский центр «Кыргызско-российская клиника»

[4] Башкирский государственный медицинский университет

[5] Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова

Современные подходы к профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

А.Б. Жусупова[1], Э.М. Мамытова, д.м.н., доц.[2], А.А. Давыдов[3], Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.[4], А.Д. Мамытова, к.м.н., доц.[5]

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Жусупова А.Б., Мамытова Э.М., Давыдов А.А. и др. Современные подходы к профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-50-57

***Цель** – проанализировать современные данные о профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).*

***Материал и методы.** Поиск необходимых полнотекстовых статей осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science.*

***Результаты.** Согласно опубликованным данным, у пациентов, которым не подходит антикоагулянтная терапия, окклюзия ушка левого предсердия рассматривается как жизнеспособная альтернатива. Эффективная профилактика инсульта при ФП требует комплексного целостного подхода, включающего адекватную стратификацию риска, соблюдение рекомендаций по антикоагулянтной терапии, ведение сопутствующих сердечно-сосудистых и других заболеваний. Алгоритм ABC обеспечивает структурированный подход к оптимизации профилактики инсульта.*

***Заключение.** Регулярная переоценка риска и тщательный выбор стратегий антикоагулянтной терапии остаются крайне важными.*

***Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, инсульт, профилактика, обзор исследований*

Введение

Глобальная распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно растет. Фремингемское исследование сердца демонстрирует трехкратный рост ФП за последние 50 лет [1].

Согласно отчету GBD (Global Burden of Disease – глобальное бремя болезней), показатель распространенности ФП и трепетания предсердий за период с 1990 г. до 2019 г. увеличился более чем вдвое (+120,7%). При этом более высокий рост зарегистрирован в странах со средним уровнем дохода (+146,6% в странах с уровнем дохода ниже среднего и +145,2% в странах с уровнем дохода выше среднего) [2].

Абсолютная глобальная распространенность ФП/трепетания предсердий достигла почти 60 млн случаев в 2019 г. (для сравнения: в 1990 г. этот показатель составлял примерно 28 млн) [2].

Наметившуюся тенденцию объясняют влиянием нескольких факторов, в том числе ростом заболеваемости гипертонией, особенно в странах с низким, ниже среднего и выше среднего уровнями дохода, и ожирением в странах с любым уровнем дохода [2, 3].

Есть и другое объяснение: улучшение стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний, тесно связанных с ФП, в частности сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Как следствие –

выживание стареющего населения с высоким риском развития ФП [3].

Улучшение диагностики и показателей выявления ФП также способствует профилактике инсультов [3, 4].

ФП связана с 4–5-кратным увеличением риска возникновения инсульта, а инсульт, связанный с ФП, значительно увеличивает вероятность долгосрочной инвалидности или смерти [5, 6]. Риск инсульта у пациентов с ФП зависит от ряда других факторов, включая возраст ≥ 65 лет, гипертонию, диабет, перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сосудистые заболевания, сердечную недостаточность и женский пол [7, 8].

Инсульт у пациентов с ФП связан с более высокой заболеваемостью и смертностью, более длительным пребыванием в стационаре, более высокими показателями смертности в больнице. В то же время инфаркт у таких пациентов, как правило, более крупный и более кортикальный, хотя риск бессимптомного инфаркта аналогичен таковому у пациентов без ФП [9].

Профилактика инсульта при ФП включает много компонентов, в том числе назначение оральных антикоагулянтов (ОАК). Но, несмотря на применение антикоагулянтной терапии, остаточный риск неблагоприятных клинических исходов сохраняется [10].

Цель данного обзора – предложить обновленный алгоритм профилактики инсульта при ФП, предполагающий комплексный или интегрированный подход к лечению, постоянную динамическую оценку риска и разработку индивидуальных стратегий профилактики инсульта для конкретных групп пациентов с ФП.

Материал и методы

Поиск работ (клинических руководств, рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров, метаанализов) осуществлялся в четырех основных электронных базах научного цитирования (PubMed, Embase, Scopus и Web of Science) по ключевым словам: фибрилляция предсердий, стратегии мониторинга, стратегии лечения, острый инсульт, инсульт, церебральный инсульт, стратегии профилактики, систематический обзор (по состоянию на 1 октября 2025 г.). Из отобранных исследований извлечены данные, касающиеся дизайна исследования, источника данных, определения исхода, размера выборки, стратегии диагностики, профилактики лечения. Мы использовали систему PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для протоколов систематических обзоров и метаанализа). Эта система помогает сформулировать цель обзора, стратегию поиска, критерии включения и исключения.

Ключевые пункты обзора:

- P (популяция): пациенты с ФП;
- I (модель вмешательства): стратегии лечения ФП и профилактики острого церебрального инсульта;
- C (компаратор): нет конкурирующей группы;
- O (исход): исход связан с ишемическим или геморрагическим инсультом;
- S (установка): характеристики стратегии лечения и мониторинга ФП для профилактики острого церебрального инсульта по предупреждению неблагоприятных событий.

Критерии включения:

- исследования с участием пациентов с ФП;
- проспективные одноцентровые и многоцентровые когортные исследования;
- ретроспективные перекрестные исследования;
- описание стратегий лечения ФП и стратегий профилактики инсульта;
- результат – инсульт, развившийся на фоне ФП;
- полнотекстовые статьи;
- исследования, опубликованные по состоянию на 1 октября 2025 г.

Критерии исключения:

- исследования, размещенные не в базах данных научного цитирования, таких как PubMed, Embase, Scopus и Web of Science;
- работы, опубликованные не на английском языке;
- неполнотекстовые статьи.

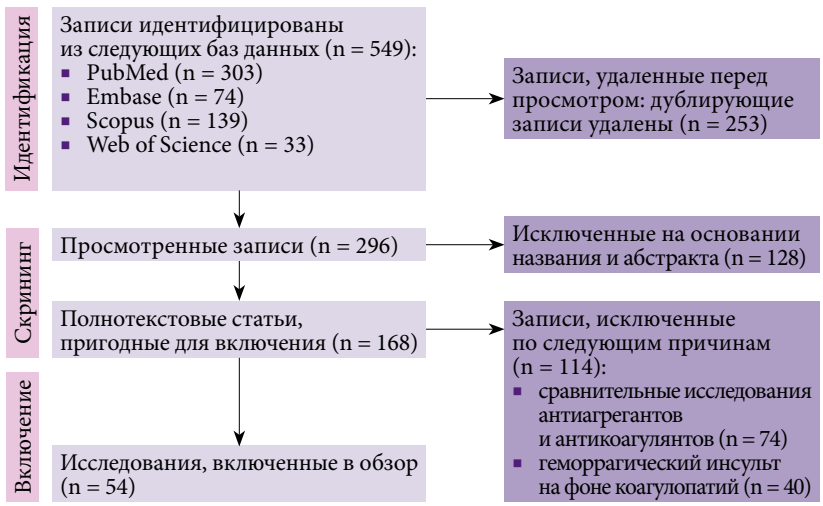
Дублирующие исследования исключали, оставшиеся исследования анализировали на предмет соответствия названиям и аннотациям. Оценивали критерии включения и исключения, анализировали полные тексты статей и изучали списки литературы всех соответствующих исследований для выявления потенциально релевантных.

Собранную информацию разделили на две группы:

1. Основная информация: фамилии авторов, годы публикации, дизайн исследования, участники, источник научных данных и размер выборки.
2. Информация о профилактических мерах: стратегии лечения, стратегии профилактики.

Мы провели анализ и синтез выбранных источников: наблюдательных исследований, рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов, клинических руководств, нарративных обзоров, ретроспективных исследований, отчетов национальных регистров.

На рисунке представлена блок-схема результатов поиска с помощью системы PRISMA 2020.



Блок-схема поиска и отбора литературы (PRISMA)

В начале поиска было получено 549 индексированных записей. В общей сложности выявили и удалили 253 дубликата из всех баз данных, 296 статей и аннотаций проверили на соответствие критериям отбора. Затем провели обзор для дальнейшей оценки: 128 статей исключили на основании их названия и аннотации. В результате дальнейшей оценки исключили 114 исследований, в которых не говорилось о профилактике инсульта. 74 исследования исключили из-за цели – сравнения профилактической эффективности антиагрегантов и антикоагулянтов в отношении инсульта, 40 исследований признали противоречивыми из-за участия в них пациентов с коагулопатией. В конечном итоге в обзор включили 54 исследования: 12 проспективных (одноцентровых и многоцентровых), 2 ретроспективных когортных, 6 проспективных (обсервационных), 4 рандомизированных контролируемых, 6 нарративных обзоров, 9 клинических руководств, 3 отчета национальных регистров, 11 системных обзоров и метаанализов рандомизированных исследований, 1 монографию. В отобранных сравнительных исследованиях ФП обозначалась как потенциальная причина эмбологенного острого инсульта. Острый инсульт обычно определяется как инсульт, наступивший в течение ≤ 72 часов с момента госпитализации. Все пациенты имели ФП либо острый церебральный (ишемический или геморрагический) инсульт, развившийся на фоне ФП. Размеры выборок в исследованиях варьировались от 102 участников до 11 млн. Все статьи были опубликованы до 1 октября 2025 г.

Результаты

Методы обнаружения и диагностики ФП

ФП, протекающую бессимптомно, но обнаруживаемую с помощью имплантируемого электронного устройства (ИЭУ) или носимого монитора, называют субклинической. Предполагается, что субклиническая ФП может быть причиной криптогенных инсультов (инсультов неизвестной этиологии) [11], хотя предыдущие исследования показали, что предсердные эпизоды высокой частоты, обнаруженные с помощью ИЭУ, связаны с повышенным риском инсульта [11, 12].

ФП может не только вызывать инсульт, но и усугублять его течение [13]: у пациентов с ФП, перенесших инсульт, наблюдаются более высокие показатели тяжести инсульта и смертности по сравнению с пациентами без ФП [14]. Худшие клинические и визуальные результаты при инсульте, связанном с ФП, объясняются большим объемом тканей с более выраженной гипоперфузией, что приводит к большему размеру инфаркта и более высокому риску геморрагической трансформации [15].

Диагноз ФП может быть подтвержден с помощью стандартной записи при выполнении электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях или одноканальной ЭКГ продолжительностью не менее 30 секунд. Оба варианта должны быть проверены врачом [16].

Цифровые носимые устройства для здравоохранения

Цифровые носимые устройства для здоровья, например умные часы и фитнес-трекеры, доказали свою высокую эффективность в обнаружении ФП с помощью датчиков фотоплетизмографии и ЭКГ [17]. Устройства, такие как Apple Watch и Fitbit, демонстрируют положительные прогностические значения, превышающие 84 и 95% соответственно, что подчеркивает их полезность в раннем выявлении ФП, особенно у бессимптомных лиц [18, 19]. Раннее обнаружение ФП с помощью носимых устройств позволяет своевременно идентифицировать ФП и начать антикоагулянтную терапию в целях снижения риска инсульта.

Имплантируемые электронные устройства для сердца

Имплантируемые сердечные электронные устройства могут играть важную роль в выявлении субклинической ФП или эпизодов высокой частоты предсердных сокращений, которые определяются как предсердные тахиаритмии (частота предсердных сокращений ≥ 175 в минуту) в течение более пяти минут [20].

Оценка клинического риска

Несколько клинических шкал риска, например C2HEST, mC2HEST, HAVOC и HATCH, были разработаны для прогнозирования впервые выявленной ФП. В систематическом обзоре и метаанализе с участием свыше 11 млн пациентов шкала C2HEST продемонстрировала объединенную площадь под кривой (AUC) 0,70 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,74) [21].

Искусственный интеллект

Искусственный интеллект (ИИ) может помочь в выявлении ФП. Результаты недавних исследований показали его значительную точность. В нерандомизированном интервенционном исследовании с участием 1003 пациентов без предварительного диагноза ФП, но по крайней мере с одним фактором риска инсульта скрининг под управлением ИИ был связан со значительно более высоким выявлением ФП по сравнению с обычным ведением (группа высокого риска: 3,6% (95% ДИ 2,3–5,4) при обычном лечении против 10,6% (95% ДИ 8,3–13,2) при скрининге под управлением ИИ; $p < 0,0001$; группа низкого риска: 0,9 против 2,4%; $p = 0,12$) [22].

Несмотря на стремительный прогресс в использовании ИИ за последние годы, необходимо отметить его некоторые ограничения. В частности, ИИ действует по принципу черного ящика, не демонстрируя свое поведение и способ принятия решения. Поэтому крайне важно найти разумное объяснение для прогнозов ИИ, чтобы максимально использовать его преимущества в клинических условиях.

Лечение ФП

Комплексный подход к управлению рисками у пациентов с ФП включает несколько ключевых этапов, которые можно обобщить с помощью основанного на фактических данных пути ABC:

- ✓ A – антикоагуляция для предотвращения инсульта/тромбоэмболии;
- ✓ B – решения, ориентированные на пациента, по управлению частотой или ритмом для лучшего контроля симптомов;
- ✓ C – управление сердечно-сосудистыми факторами риска, сопутствующими заболеваниями и изменениями образа жизни [23].

Профилактика инсульта посредством эффективной антикоагулянтной терапии

Эффективная антикоагуляция с соответствующей терапией ОАК (антагонисты витамина К – АВК) или прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) у пациентов с ФП является ключевой стратегией профилактики инсульта и системной эмболии. Стандартным подходом к оценке риска инсульта считается использование комплексной шкалы CHA_2DS_2-VASc [24, 25].

Все больше данных свидетельствуют о том, что риск инсульта является не фиксированным, а динамичным, колеблющимся с возрастом, развитием новых сопутствующих заболеваний и изменениями, на которые влияют полипрагмазия и управление факторами риска. Некоторые исследования указывают на то, что базовая шкала CHA_2DS_2-VASc может недооценивать риск инсульта, поскольку не учитывает добавление факторов риска инцидентов (таких как гипертония или диабет) с течением времени.

Частота повторной оценки риска инсульта варьируется в зависимости от международных рекомендаций. Рекомендации ESC-2020 предусматривают повторную оценку риска инсульта у пациентов с ФП через 4–6 месяцев после первичной оценки для корректировки антикоагулянтной терапии по мере необходимости [26].

Антикоагулянтная терапия и альтернативные методы профилактики инсульта при ФП

Большинство руководств по профилактике инсульта у пациентов с ФП рекомендуют назначение ОАК, при этом предпочтение отдается ПОАК для всех пациентов, за исключением тех, у кого низкий риск инсульта (0 баллов для мужчин или 1 балл для женщин по CHA_2DS_2-VASc), имеются механический клапан сердца, или умеренный либо тяжелый митральный стеноз, или терминальная стадия почечной недостаточности [27, 28].

Антагонисты витамина К

АВК оказывают антикоагулянтное действие косвенно, ингибируя субъединицу 1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К. Такое ингибирование нарушает активацию факторов свертывания крови, зависящих от витамина К (II, VII, IX и X), а также антикоагулянтных белков (C, S и Z), что приводит к снижению свертываемости крови [29]. Задержка между приемом препарата и достижением его полного фармакологического эффекта обычно составляет 3–7 дней. Этот период необходим для истощения или исчерпания активных факторов свертывания. Однако протромбиновое время может увеличиваться быстрее из-за быстрого ингибирования короткоживущих факторов свертывания, таких как фактор VII. Доза АВК должна подбираться индивидуально из-за различий в фармакокинетике и фармакодинамике у пациентов. Для этого определяется международное нормализованное отношение (МНО) – отношение протромбинового времени пациента к таковому у здорового человека. У пациентов с ФП целевой уровень МНО следует поддерживать в пределах от 2,0 до 3,0, чтобы обеспечить эффективную антикоагуляцию и минимизировать риск кровотечения [30].

Время в терапевтическом диапазоне

Качество контроля антикоагуляции, измеряемое временем в терапевтическом диапазоне (TTR), играет решающую роль в оптимизации эффективности и безопасности терапии АВК у пациентов с ФП. Существует значимая связь между увеличением TTR (> 65%) и снижением частоты ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [31]. Хотя эффективность АВК повышается при более высоком TTR, дабигатран демонстрирует превосходные результаты с самыми низкими показателями инсульта (2,24% в год) и ВЧК (0,32% в год) среди всех видов терапии [32]. Пациентам, получающим АВК или ПОАК, рекомендуется избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов, противогрибковых препаратов, таких как флуконазол и вориконазол, антидепрессантов, например флуоксетина, из-за повышенного риска кровотечения [33].

Доказательства эффективности варфарина и ПОАК в профилактике инсульта при ФП

ПОАК действуют путем прямого ингибирования либо фактора II (дабигатран), либо фактора Xa (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и имеют ряд ключевых преимуществ перед АВК, включая стабильный антикоагулянтный эффект, быстрое начало действия, меньшее количество лекарственных взаимодействий и фиксированную дозу без необходимости регулярного мониторинга (для МНО) или ограничений в диете [34].

Смену парадигмы в лечении ФП связывают с появлением ПОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан). Как клинические исследования, так и данные реальной клинической практики неизменно демонстрируют их сопоставимую или превосходящую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином [35–37].

Адекватное дозирование ПОАК

Хотя рутинный мониторинг антикоагулянтных эффектов для ПОАК не требуется, их следует назначать в дозах, соответствующих критериям, установленным в клинических испытаниях. Несмотря на четкие рекомендации по снижению дозы, представленные

в информации о продукте для каждого ПОАК, ненадлежащее дозирование – как недостаточное, так и передозировка – остается распространенной практикой [38]. Ненадлежащее дозирование ПОАК чаще встречается у пожилых пациентов с ФП (40% в среднем возрасте 85,3 года против 23% в среднем возрасте 72,0 года). Это может быть связано со страхом врачей перед кровотечением, обусловленным ПОАК, у пожилых пациентов [38, 39].

Обратную реакцию в отношении ПОАК можно осуществить с помощью целевых антидотов (идарucизумаб и андексанет альфа) или неспецифических гемостатических агентов, которые поддерживают коагуляцию (концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса и рекомбинантный фактор VIIa) и работают за счет улучшения гемостатической функции [40].

Оценка риска кровотечения

Оценка риска кровотечения включает определение как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска. Основная цель – не отказ от антикоагулянтной терапии, а выявление и устранение модифицируемых факторов риска и обеспечение при этом более тщательного наблюдения за пациентами с высоким риском. Среди доступных инструментов шкала HAS-BLED оказалась наиболее валидированной и подкрепленной многочисленными систематическими обзорами и практическими данными [41, 42].

Оценка риска кровотечения – не однократное событие. Показатели HAS-BLED часто меняются со временем, при этом неконтролируемое систолическое артериальное давление считается наиболее распространенным новым фактором риска. Дальнейшие показатели HAS-BLED более точно, чем исходные, прогнозируют риск последующего кровотечения. При этом у пациентов риск кровотечения в 3,5 раза выше в течение первых трех месяцев после изменения профиля риска кровотечения. Примерно у 22% пациентов с изначально низким риском в течение года отмечается высокий риск [43]. Несмотря на повышенные показатели риска кровотечения, прием ПОАК следует продолжать ввиду их превосходной чистой клинической пользы у пациентов с высоким риском.

Принятие решения о возобновлении приема ОАК после внутримозгового кровоизлияния (ВМК) врачам дается сложно. В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в шести европейских странах, пациенты с ФП и спонтанным ВМК были рандомизированы в группы, получавшие и не получавшие ОАК. При этом применение ОАК было связано со значительным снижением частоты ишемических инсультов, но с повышением риска ВМК и других серьезных кровотечений [44]. Совместный подход к принятию решений и индивидуализированная стратегия имеют решающее значение при оценке рисков и преимуществ терапии ОАК у пациентов, перенесших ВМК и имеющих ФП.

Противопоказания к применению ПОАК

ПОАК противопоказаны при беременности, наличии механических клапанов сердца, умеренном или тяжелом митральном стенозе и терминальной стадии почечной недостаточности. При этих состояниях АВК остаются препаратами выбора для антикоагулянтной терапии [45].

Проблемы в лечении ФП у онкологических больных

Недавние исследования показали, что существует значительный риск ФП с распространенностью 2–28% при всех типах рака, особенно среди пожилых пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. У онкологических пациентов с ФП в два раза выше риск тромбоэмболических событий и инсульта, а также повышен риск смерти и массивного кровотечения [46, 47].

Окклюзия, или закрытие, ушка левого предсердия

У пациентов с ФП, которые не могут или не хотят принимать ПОАК, окклюзия ушка левого предсердия (ОУЛП) – многообещающая альтернатива для профилактики инсульта. Причин, по которым ПОАК могут быть противопоказаны пациентам, несколько: риск кровотечения, плохая приверженность лечению, резистентность к нему и т.д. Кроме того, пациентам с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии, такими как недавнее ВМК, некупируемое желудочно-кишечное кровотечение или выраженная почечная недостаточность, могут быть полезны нефармакологические вмешательства, например ОУЛП. Необходимо отметить, что инсульты могут сохраняться на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. В этих случаях ОУЛП предлагается в качестве эффективного решения [48].

Ушко левого предсердия – основное место образования тромба при ФП: примерно 90% тромбоэмболических событий [49]. Тем не менее данные текущих исследований, посвященных сравнению ОУЛП и ПОАК, позволяют предположить, что ОУЛП ассоциируется с лучшими клиническими результатами из-за потенциала снижения осложнений, обусловленных кровотечением.

Существует множество пост-ОУЛП-антитромботических схем, позволяющих избежать тромбоза, связанного с устройством, и сопутствующих тромбоэмболических событий. В некоторых исследованиях предлагается 45-дневный прием АВК плюс аспирина после имплантации, последующие шесть месяцев – двойная антиагрегантная терапия [50, 51].

Улучшение исхода инсульта путем управления частотой и ритмом сердца

При лечении ФП обычно используются два основных подхода. Контроль частоты сокращений желудочков направлен на замедление частоты желудочковых сокращений до физиологически приемлемого уровня. Эта стратегия пользуется популярностью благодаря своей простоте и возможности избежать

потенциальных побочных эффектов, связанных с применением антиаритмических препаратов, электрической кардиоверсии или инвазивных процедур, таких как абляция левого предсердия при рецидивирующей ФП. В то же время контроль ритма направлен на восстановление и поддержание синусового ритма в течение длительного периода времени. Обычно это достигается с помощью антиаритмических препаратов, в частности блокаторов ионных каналов. В ряде случаев используется вегетативная терапия, например бета-блокаторы [52].

Управление факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и профилактика инсульта

На развитие ФП влияют само заболевание и различные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска и нездоровый образ жизни, приводящие к ремоделированию предсердий.

У пациентов с ФП распространена мультиморбидность. При этом 80–90% из них имеют два или более хронических заболевания, что значительно выше, чем в общей популяции [53, 54]. Это подчеркивает важность интегрированных, мультидисциплинарных методов оказания помощи, в частности подхода ABC, который одновременно нацелен на сопутствующие заболевания, факторы риска и изменение образа жизни.

Заключение

ОАК остаются основным методом профилактики инсульта при ФП, а ПОАК становятся приемлемым вариантом для пациентов, которые не могут использовать длительную антикоагуляцию. Клинические данные также подтверждают роль раннего контроля ритма в снижении риска инсульта у пациентов с недавно развившейся ФП.

Подход ABC предлагает четкую структуру для лечения ФП. Прежде всего необходимо оценить целесообразность профилактики инсульта и при необходимости назначить ОАК. Решение о применении методов лечения, направленных на контроль частоты сердечных сокращений или ритма, принимается исходя из симптомов пациента. Необходимо бороться с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, контролировать другие составляющие состояния здоровья и поощрять изменение образа жизни.

Ограничения исследования. *Не исключен риск смещения выборки. При включении в обзор исследований мы руководствовались критериями отбора и системы поиска. Признаем, что существуют и другие исследования, в которых пациенты с ФП включаются в неотобранные популяции.*

Литература

1. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015; 386 (9989): 154–162.
2. Ohlrogge A.H., Brederecke J., Schnabel R.B. Global burden of atrial fibrillation and flutter by national income: results from the Global Burden of Disease 2019. Database J. Am. Heart Assoc. [Internet] (2023) // https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.123.030438.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014; 129: 837–847.
4. Essa H., Hill A.M., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation and stroke. Card. Electrophysiol. Clin. 2021; 13 (1): 243–255.
5. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. Circ. Res. 2017; 120 (9): 1501–1517.
6. Chao T.F., Potpara T.S., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: stroke prevention. Lancet Reg. Health Eur. 2024; 37: 100797.
7. Olesen J.B., Lip G.Y., Lane D.A., et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Am. J. Med. 2012; 125 (8): 826.
8. Linz D., Gawalko M., Betz K., et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. Lancet Reg. Health Eur. 2024; 37: 100786.
9. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J., et al. Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen Stroke Study. Stroke. 1996; 27 (10): 1765–1769.
10. Pokorney S.D., Piccini J.P., Stevens S.R., et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. J. Am. Heart Assoc. 2016; 5 (3): e002197.
11. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N. Engl. J. Med. 2012; 366 (2): 120–129.
12. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MOde Selection Trial (MOST). Circulation. 2003; 107 (12): 1614–1619.
13. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S.V., et al. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke. Stroke. 2016; 47: 895–900.
14. Vinding N.E., Kristensen S.L., Rørth R., et al. Ischemic stroke severity and mortality in patients with and without atrial fibrillation. J. Am. Heart Assoc. 2022; 11 (4): e022638.
15. Tu H.T.H., Campbell B.C.V., Christensen S., et al. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. Cerebrovasc. Dis. 2010; 30 (4): 389–395.

16. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur. Heart J. 2024; 45: ehae176.
17. Vyas R., Jain S., Thakre A., et al. Smart watch applications in atrial fibrillation detection: current state and future directions. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2024; 35 (12): 2474–2482.
18. Lubitz S.A., Faranesh A.Z., Selvaggi C., et al. Detection of atrial fibrillation in a large population using wearable devices: the Fitbit Heart Study. Circulation. 2022; 146 (19): 1415–1424.
19. Perez M.V., Mahaffey K.W., Hedlin H., et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (20): 1909–1917.
20. Imberti J.F., Bonini N., Tosetti A., et al. Atrial high-rate episodes detected by cardiac implantable electronic devices: dynamic changes in episodes and predictors of incident atrial fibrillation. Biology. 2022; 11 (3): 443.
21. Pastori D., Menichelli D., Li Y.-G., et al. Usefulness of the CHEST score to predict new onset atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis on >11 million subjects. Eur. J. Clin. Investig. 2024; 54 (11): e14293.
22. Noseworthy P.A., Attia Z.I., Behnken E.M., et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. Lancet. 2022; 400 (10359): 1206–1212.
23. Lip G.Y. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. Nat. Rev. Cardiol. 2017; 14 (11): 627–628.
24. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010; 137 (2): 263–272.
25. Lip G.Y. The CHA_2DS_2-VASc score for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a brief history. Eur. Heart J. 2015; 36 (42): 2880–2885.
26. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur. Heart J. 2021; 42 (5): 373–498.
27. Wang Y., Guo Y., Qin M., et al. 2024 Chinese Expert Consensus Guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation in the elderly, endorsed by Geriatric Society of Chinese Medical Association (cardiovascular group) and Chinese Society of Geriatric Health Medicine (cardiovascular branch): executive summary. Thromb. Haemost. 2024; 124 (10): 897–911.
28. Teppo K., Lip G.Y.H., Airaksinen K.E.J., et al. Comparing CHA_2DS_2-VA and CHA_2DS_2-VASc scores for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a temporal trends analysis from the retrospective Finnish AntiCoagulation in atrial fibrillation (FinACAF) cohort. Lancet Reg. Health Eur. 2024; 43: 100967.
29. Weitz J.I., Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. Thromb. Haemost. 2017; 117 (7): 1283–1288.
30. Pandey A.K., Xu K., Zhang L., et al. Lower versus standard INR targets in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb. Haemost. 2020; 120 (3): 484–494.
31. Krittayaphong R., Chantrarat T., Rojjarekampai R., et al. Poor time in therapeutic range control is associated with adverse clinical outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: A report from the Nationwide COOL-AF Registry. J. Clin. Med. 2020; 9 (6): 1698.
32. Ho C.-W., Ho M.-H., Chan P.-H., et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran, and warfarin: impact of quality of anticoagulation control. Stroke. 2015; 46 (1): 23–30.
33. Zheng Y., Zhang N., Tse G., et al. Co-administered oral anticoagulants with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis. Thromb. Res. 2023; 232: 15–26.
34. Steffel J., Collins R., Antz M., et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021; 23 (10): 1676.
35. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383 (9921): 955–962.
36. Durand M., Schnitzer M.E., Pang M., et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. CMAJ Open. 2020; 8 (4): E877–E886.
37. Chao T.-F., Chiang C.-E., Liao J.-N., et al. A. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Chest. 2020; 157 (5): 1266–1277.
38. Sato T., Aizawa Y., Fuse K., et al. The comparison of inappropriate-low-doses use among 4 direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: from the database of a single-center registry. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018; 27 (11): 3280–3288.

39. Cavillon Decaestecker M., Ferret L., Decaestecker K., et al. Direct oral anticoagulants and non-valvular atrial fibrillation: compliance with dose level guidelines in patients aged 80 years and over. Drugs Aging. 2021; 38 (10): 939–950.
40. Grottke O., Afshari A., Ahmed A., et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. Eur. J. Anaesthesiol. 2024; 41 (5): 327–350.
41. Borre E.D., Goode A., Raitz G., et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. Thromb. Haemost. 2018; 118 (12): 2171–2187.
42. Roldán V., Marín F., Fernández H., et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real-world' population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. Chest. 2013; 143 (1): 179–184.
43. Chao T.-F., Lip G.Y., Lin Y.-J., et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. Thromb. Haemost. 2018; 118 (4): 768–777.
44. Veltkamp R., Korompoki E., Harvey K.H., et al. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025; 405 (10482): 927–936.
45. Boettger P., Macius K., Sedighi J., et al. Short-duration atrial fibrillation in ischemic stroke: high risk despite subclinical burden – a prospective cohort study. BMC Cardiovasc. Disord. 2025; 25 (1): 616.
46. Yun J.P., Choi E.-K., Han K.-D., et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. JACC CardioOncol. 2021; 3: 221–232.
47. Hu Y.-F., Liu C.-J., Chang P.M.-H., et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. Int. J. Cardiol. 2013; 165 (2): 355–357.
48. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2008; 133 (6): 257S–298S.
49. Mahajan R., Brooks A.G., Sullivan T., et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. Heart. 2012; 98 (15): 1120–1126.
50. Freeman J.V., Higgins A.Y., Wang Y., et al. Antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2022; 79 (18): 1785–1798.
51. Patti G., Sticchi A., Verolino G., et al. Safety and efficacy of single versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage occlusion. Am. J. Cardiol. 2020; 134: 83–90.
52. Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M., et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur. Heart J. 2018; 39 (32): 2987–2996.
53. Kozieł M., Simovic S., Pavlovic N., et al. Impact of multimorbidity and polypharmacy on the management of patients with atrial fibrillation: insights from the BALKAN-AF survey. Ann. Med. 2021; 53 (1): 17–25.
54. Wu J., Nadarajah R., Nakao Y.M., et al. Temporal trends and patterns in atrial fibrillation incidence: a population-based study of 3.4 million individuals. Lancet Reg. Health Eur. 2022; 17: 100386.

Modern Approaches to Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation

A.B. Zhusupova[1], E.M. Mamytova, PhD, Assoc. Prof.[2], A.A. Davydov[3], L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.[4], A.D. Mamytova, PhD, Assoc. Prof.[5]

[1] *Osh State University*
[2] *I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy*
[3] *Kyrgyz-Russian Clinic Medical Center*
[4] *Bashkir State Medical University*
[5] *Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov*

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila_ufa@mail.ru

The aim *is to analyze current data on stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF).*
Material and methods. *The search for the necessary full-text articles was carried out in the databases PubMed, Embase, Scopus and Web of Science.*
Results. *Published data show that for patients who are not suitable for anticoagulant therapy, occlusion of the auricle of the left atrium is considered as a viable alternative. Effective prevention of stroke in AF requires an integrated, holistic approach, including adequate risk stratification, compliance with anticoagulant therapy recommendations, and management of concomitant cardiovascular and other diseases. The ABC algorithm provides a structured approach to optimizing stroke prevention.*
Conclusion. *Regular risk reassessment and careful selection of anticoagulant therapy strategies remain essential.*

Keywords: *atrial fibrillation, stroke, prevention, research review*

[1] Тюменский государственный медицинский университет

[2] Тюменский кардиологический научный центр

[3] Медико-санитарная часть «Нефтяник»

Постковидный синдром у пациентов пожилого возраста: факторы риска и клинические проявления

А.М. Гасанова[1], М.А. Ахметьянов[1, 2], О.А. Кичерова, д.м.н.[1], М.В. Деева[3], Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф.[1]

Адрес для переписки: Марсель Азатович Ахметьянов, ahmet.marsel@gmail.com

Для цитирования: Гасанова А.М., Ахметьянов М.А., Кичерова О.А. и др. Постковидный синдром у пациентов пожилого возраста: факторы риска и клинические проявления. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 58–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-58-62

Постковидный синдром (ПКС) – мультисистемное состояние. Его распространенность среди пожилых пациентов составляет 30–80%. ПКС ассоциируется с иммунной дисрегуляцией, коморбидной патологией, женским полом, ожирением и тяжелым течением острой фазы COVID-19. К ключевым патогенетическим механизмам относят хроническое воспаление и цитокиновый дисбаланс. Клиническая картина характеризуется преобладанием когнитивных нарушений, психоэмоциональных расстройств, соматических симптомов. У пациентов с исходной деменцией отмечается ускорение нейродегенеративных процессов. Выявлена связь возраста с частотой возникновения ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром, пожилые пациенты, факторы риска, клинические проявления, хроническое воспаление, когнитивные нарушения

Введение

Постковидный синдром (ПКС), известный также как длительный COVID (long COVID), представляет собой комплекс клинических проявлений, которые продолжаются или возникают после острого периода инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. ПКС охватывает широкий спектр симптомов, затрагивающих различные системы органов и сохраняющихся в течение месяцев после первоначального выздоровления от COVID-19.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС характеризуется наличием симптомов, которые развиваются в течение трех месяцев после подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 и продолжаются не менее двух месяцев, при этом они не могут быть объяснены альтернативными диагнозами. К наиболее распространенным симптомам относят усталость, одышку, когнитивные нарушения (включая туман в голове), нарушения сна, депрессию и тревожность, а также физические проявления, такие как миалгия и артралгия. Указанные клинические проявления могут быть результатом патологических процессов, в частности хронического воспаления, дисрегуляции иммунной системы, эндотелиальной дисфункции. Актуальность проблемы становится очевидной при оценке количества пациентов, перенесших COVID-19 во время глобальной пандемии. На фоне высокой распространенности последствий коронавирусной инфекции открытым остается вопрос выделения групп риска. Одну из них представляют пациенты пожилого возраста.

Актуальность

По данным метаанализов, проведенных в течение последних пяти лет, распространенность ПКС среди пациентов пожилого возраста варьируется от 30 до 80% в зависимости от используемых критериев диагностики и методов оценки состояния здоровья [1]. У пожилых людей наблюдается более высокая предрасположенность к таким симптомам, как утомляемость и когнитивные расстройства, что значительно ухудшает качество их жизни [2]. Распространенность ПКС в популяции пациентов старше 65 лет составляет 16,6% среди перенесших инфекцию на амбулаторном этапе и 29,2% – среди госпитализированных в остром периоде COVID-19 [3].

Актуальность изучения ПКС у пациентов пожилого возраста обусловлена не только высоким уровнем заболеваемости, но и значительными социальными и экономическими последствиями. По данным ВОЗ, на 2022 г. свыше 60% всех случаев COVID-19 зарегистрированы у лиц старше 65 лет, что подчеркивает уязвимость данной группы населения. Кроме того, в исследовании 2023 г. около 40% пожилых

пациентов, перенесших COVID-19, сообщали о наличии одного или нескольких симптомов ПКС через три месяца после выздоровления [4]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизма развития ПКС и его влияния на состояние здоровья пожилых людей. С учетом роста частоты случаев ПКС требуется разработка эффективных стратегий диагностики и лечения таких пациентов. Установлено, что раннее выявление и комплексная реабилитация значительно улучшают клинические исходы и качество жизни пожилых пациентов [5].

Поиск необходимых публикаций осуществлялся в базах данных и электронных библиотеках eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science.

Факторы риска развития ПКС

Изучение факторов риска развития ПКС имеет высокую практическую значимость и позволяет решить ряд задач, в частности разработать стратегии, направленные на снижение вероятности возникновения ПКС у лиц групп риска. Верификация механизмов развития синдрома способствует индивидуализированному подходу к лечению и реабилитации пациентов. Оптимизация подходов помогает системе здравоохранения эффективно распределять ресурсы на группы с высоким риском.

Метаанализ, проведенный итальянскими исследователями в 2022 г. на основе данных 20 исследований (n = 13 340), продемонстрировал статистически значимую связь между женским полом и повышенной вероятностью развития ПКС (общий относительный риск (ОР) 1,52; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,27–1,82). Данные о половой принадлежности анализировали в восьми из 20 исследований (n = 9421, в частности 47,7% женщины). Полученный результат ОР > 1 для женского пола (диапазон 1,15–2,00) подтверждает наблюдаемую закономерность. В частности, симптомы выявлены у 56,3% женщин и 45,5% мужчин в рамках этого подмножества исследований [6]. Полученные данные требуют дальнейшего изучения для определения механизмов, лежащих в основе выявленной половой дифференциации в развитии симптомов.

Метаанализ, проведенный в Великобритании в 2023 г., включал 41 исследование с участием в общей сложности 860 783 пациентов. Выявлены такие факторы риска, как пол и возраст. В целом результаты показали, что женский пол существенно связан с развитием ПКС (ОР 1,56; 95% ДИ 1,41–1,73; I2 = 94%). Для более глубокого изучения вопроса ученые проанализировали подгруппы, разделив исследования на те, которые охватывали только госпитализированных пациентов, негоспитализированных и смешанные группы. В итоге гетерогенность оказалась ниже в исследованиях с исключительно госпитализированными или негоспитализированными пациентами (58, 24 и 97% соответственно). При этом корреляция оставалась значимой, а интервалы прогнозирования подтвердили эту значимость для будущих исследований.

В рамках девяти исследований с участием в общей сложности 324 950 пациентов был проведен анализ возраста как одного из факторов риска развития ПКС. Исследователи оценивали риск у пациентов трех возрастных категорий: 18–40, 40–69 и старше 70 лет. Результаты показали значительно повышенный риск возникновения ПКС у пациентов обеих старших групп по сравнению со взрослыми младше 40 лет. При этом различия между самими старшими группами не были значительными (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,33; I2 = 95%) [7].

Для оценки факторов риска длительного COVID-19 в Великобритании в 2021 г. ученые проанализировали результаты опроса 6907 человек, самостоятельно сообщивших о COVID-19, из десяти британских лонгитюдных исследований (LS) и 1,1 млн лиц с диагностическими кодами COVID-19 в электронных медицинских картах (EHR). Анализ EHR выявил обратную U-зависимость между возрастом и риском длительного COVID-19: максимальный риск зафиксирован у лиц в возрасте 45–69 лет. У людей 80 лет и старше риск был сопоставим с таковым в группе 18–24 лет. В возрастной группе 18–70 лет риск длительного COVID-19 линейно возрастал на 0,12% за каждое десятилетие жизни (95% ДИ 0,08–0,17), что согласуется с данными опроса [8].

Некоторые научные исследования указывают на то, что наличие симптомов после перенесенного COVID-19 в значительной мере зависит от количества первоначальных проявлений и степени тяжести заболевания, требующей госпитализации в отделение интенсивной терапии [9]. Однако результаты двунаправленного когортного исследования, проведенного в учебной больнице в Удине (Италия), свидетельствуют о том, что ПКС может развиваться и у пациентов с более легким течением болезни, а также у тех, кто получал амбулаторное лечение. Кроме того, выявлены значительные различия в частоте хронических симптомов: у пациентов с легкой формой заболевания чаще наблюдаются аносмия и дисгевзия, тогда как у тех, кто перенес тяжелую форму, отмечаются усталость, одышка, неврологические расстройства и ревматологические симптомы [10].

Одним из факторов риска развития ПКС является высокий индекс массы тела. Ожирение и ПКС имеют общую метаболическую провоспалительную составляющую, способствующую возникновению воспалительных процессов и связанных с ними признаков и симптомов, сохраняющихся в течение длительного периода времени [11, 12].

Обычно при лечении пациентов пожилого возраста врачи сталкиваются с коморбидностью, которая вносит вклад в развитие данного синдрома. Анализ десяти исследований (n = 257 340) показал, что хроническая обструктивная болезнь легких является фактором риска, связанным с сохранением симптомов после заражения COVID-19 (ОР 1,38; 95% ДИ 1,08–1,78; I2 = 77%). Тем не менее эта значимость может быть показана не во всех будущих исследованиях (95% ДИ 0,70–2,74) [7]. Ученые считают, что такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертония, тоже влияют на развитие ПКС [13–15].

Развитие ПКС обусловлено иммунологическими и воспалительными процессами, которые усугубляются на фоне возрастных изменений иммунной системы. У пожилых пациентов COVID-19 часто приводит к цитокиновому шторму – чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6 и 8, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа. Такое состояние, связанное с «воспалительным старением» (inflamm-aging), характеризующимся хроническим низкоуровневым воспалением, повышает риск тяжелого течения инфекции. На инфекцию SARS-CoV-2 организм реагирует сложным балансом цитокинов: провоспалительные цитокины (интерфероны, интерлейкины, ФНО-альфа) могут вызвать опасный цитокиновый шторм, в то время как другие цитокины необходимы для адекватного иммунного ответа и борьбы с вирусом. Таким образом, успешное преодоление инфекции зависит от тонкой регуляции цитокиновой реакции [16–18].

Не менее важным фактором формирования ПКС является эндотелиальная дисфункция. Она возникает вследствие прямого цитопатического действия SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, экспрессирующие рецептор ACE2, и опосредованных иммуновоспалительных реакций [19]. Инвазия вируса в эндотелий запускает каскад патологических процессов, связанных с активацией провоспалительных медиаторов [20], развитием окислительного стресса [21], прокоагулянтного сдвига [22]. Возникают иммунная хроническая гипоперфузия тканей на фоне тромбообразования и вазоконстрикции, нейрогенное воспаление, десинхронизация [23–25].

Когнитивная дисфункция

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на состояние здоровья пожилых людей, особенно в отношении когнитивных функций. Исследования показывают, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к долгосрочным когнитивным нарушениям у пожилых пациентов, включая проблемы с памятью, вниманием и исполнительными функциями, что требует особого внимания и мониторинга [26, 27]. Указанные нарушения варьируются от легких до тяжелых и влияют на повседневную деятельность.

В проспективном исследовании анализировали когнитивные функции у 1539 пациентов старше 60 лет, выписанных из трех больниц в Ухане (Китай) после лечения COVID-19 с февраля по апрель 2020 г. Контрольную группу составили 466 неинфицированных супругов этих пациентов. Когнитивный статус оценивали через шесть месяцев после выписки с помощью адаптированного под китайскую популяцию телефонного интервью TICS-40 и опросника IQCODE для оценки когнитивного снижения. Результаты показали статистически значимо более высокую частоту как текущих когнитивных нарушений, так и долгосрочного когнитивного снижения у пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с легким течением болезни и контрольной группой. Так, частота деменции среди пациентов с тяжелым COVID-19 была значительно выше (10,5 против 0% в контрольной группе; $p < 0,001$). Аналогичная ситуация имела место и в отношении легких когнитивных нарушений (25,21 против 4,29% в контрольной группе; $p < 0,001$) [28].

Другое исследование показало, что через год после выписки у 12,45% выживших наблюдались когнитивные нарушения, причем у пациентов с тяжелой формой заболевания риск когнитивного снижения был значительно выше [29].

COVID-19 усугубляет когнитивные нарушения у пациентов с уже имеющейся деменцией. У таких пациентов наблюдаются ускоренное снижение когнитивных функций и увеличение частоты госпитализаций [30].

Наше собственное лонгитюдное исследование включало 340 пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с осложнением в виде поражения легочной паренхимы. При сравнении когнитивных функций по Монреальской шкале оценки у исследуемых в возрасте старше 60 лет и пациентов в возрасте до 59 лет выявлено преобладание частоты когнитивных нарушений. Различия обнаружены в модальностях внимания ($p = 0,032$), зрительно-конструктивных навыков ($p = 0,017$), абстрактного мышления ($p = 0,002$), а также в показателе суммарной выраженности когнитивных нарушений ($p < 0,001$).

Психоэмоциональные нарушения

Согласно результатам исследования, у 69 пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, находившихся под наблюдением в течение двух недель после выписки из стационара после перенесенного COVID-19, показатели распространенности симптомов тревоги и депрессии были значительно выше, чем у пациентов сопоставимого возраста контрольной группы, не инфицированных COVID-19. Психическое состояние оценивали с помощью стандартизированных опросников: шкалы гериатрической тревоги (GAS-10), шкалы гериатрической депрессии (GDS-15) и общего опросника здоровья (GHQ-28). По всем трем шкалам средние баллы у пациентов, перенесших COVID-19, были статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$ для всех сравнений). В частности, по шкале GHQ-28, указывающей на наличие психических расстройств, патологические показатели были выявлены у подавляющего большинства пациентов из постковидной группы (более 90%) и у меньшего числа пациентов контрольной группы (около 60%). Аналогичная картина наблюдалась по шкалам тревоги (GAS-10) и депрессии (GDS-15): значительно более высокая распространенность этих состояний отмечалась среди пациентов, перенесших COVID-19 [31].

В другом исследовании 31% пациентов испытывал депрессию, а 42% – тревогу через месяц после выздоровления [32]. Анализ половой принадлежности как фактора риска депрессии и тревоги выявил статистически значимую связь женского пола с повышенной вероятностью развития обоих расстройств (отношение шансов (ОШ) 1,72–2,11) и тревоги (ОШ 1,98–3,32) [33, 34].

Показана обратная зависимость между возрастом и риском ухудшения самочувствия, связанного с депрессией и тревогой [35]. Установлено, что с каждым пятилетним приростом возраста вероятность появления симптомов депрессии снижается на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,77–0,85), а тревоги – на 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,75–0,83).

Соматические симптомы и жалобы

Среди симптомов иной модальности в рамках ПКС наиболее распространенными считаются астения (75%), одышка (59%), артралгии (45%), боль в грудной клетке (37%). При этом у пациентов с ПКС длительностью до трех месяцев и более сохраняется большинство симптомов, первоначально возникших в остром периоде COVID-19. Данная персистенция симптомов увеличивает вероятность развития хронических осложнений, особенно у пациентов пожилого возраста.

Детальный анализ жалоб 32 пациентов выявил следующие наиболее частые постковидные симптомы: усиление одышки (93,8%), астения (87,5%), прогрессирование когнитивных нарушений (84,4%), пароксизмальная тахикардия (78,1%), артериальная гипертензия (87,5%) и повышение артериального давления, несмотря на прием гипотензивных препаратов (84,4%) [36].

ПКС у пожилых пациентов характеризуется широким спектром симптомов, значительно снижающих качество жизни и требующих комплексного подхода к лечению и реабилитации. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенеза и разработки эффективных стратегий лечения ПКС.

Обсуждение

Проведенный анализ данных подтверждает, что ПКС у пациентов пожилого возраста – мультисистемное состояние, характеризующееся высокой распространенностью и гетерогенностью клинических проявлений. Ключевыми факторами риска развития ПКС в данной популяции служат возраст-ассоциированные изменения иммунитета, коморбидные состояния, женский пол, ожирение и тяжелое течение острого периода COVID-19. Установлено, что дисрегуляция цитокинового каскада и персистирующее системное воспаление играют важную роль в патогенезе синдрома, усугубляя функциональные исходы. Клиническая специфика ПКС у пожилых включает не только персистенцию физических симптомов, но и высокую частоту нейропсихиатрических осложнений.

Выводы

Полученные данные подчеркивают необходимость внедрения мультидисциплинарных программ реабилитации, ориентированных на раннюю диагностику когнитивных и аффективных расстройств, коррекцию метаболических нарушений и иммуномодулирующую терапию. Перспективным направлением является разработка персонализированных алгоритмов ведения пациентов с учетом половозрастных особенностей и коморбидного фона. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на долгосрочном мониторинге последствий ПКС, изучении роли биомаркеров хронического воспаления и оптимизации ресурсов здравоохранения для поддержки уязвимых групп населения.

Литература

1. Sudre C.H., Muray B., Varslavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat. Med. 2021; 27 (4): 626–631.
2. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 'long haulers'. Ann. Clin. Trans. Neurol. 2021; 8 (5): 1073–1085.
3. Fung K.W., Baye F., Baik S.H., et al. Prevalence and characteristics of long COVID in elderly patients: an observational cohort study of over 2 million adults in the US. PLoS Med. 2023; 20 (4): e1004194.
4. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat. Med. 2022; 28 (7): 1461–1467.
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062.
6. Maglietta G., Diodati F., Lazzarelli S., et.al. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2022; 11 (6): 1541.
7. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern. Med. 2023; 183 (6): 566–580.
8. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J., et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. Nat. Commun. 2022; 13 (1): 3528.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. RETRACTED: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021; 397 (10270): 220–232.
10. Peghin M., Palese A., Venturini M., et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. Clin. Microbiol. Infect. 2021; 27 (10): 1507–1513.
11. Evans R.A., Leavy O.C., Richardson M., et.al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. Lancet Respir. Med. 2022; 10 (8): 761–775.
12. Florencio L.L., Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: systemic inflammation and obesity as therapeutic targets. Lancet Respir. Med. 2022; 10 (8): 726–727.
13. Guan W., Liang W., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur. Respir. J. 2020; 55: 5.
14. Liu H., Chen S., Liu M., et.al. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Aging Dis. 2020; 11 (3): 668–678.
15. Fang X., Li S., Yu H., et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY). 2020; 12 (13): 12493–12503.

16. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Muhammad J., et al. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: a review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. Vaccines. 2021; 9 (5): 436.
17. Finamore P., Arena E., Lupoiet D., et al. Long COVID syndrome: a narrative review on burden of age and vaccination. J. Clin. Med. 2024; 13 (16): 4756.
18. Cunha L.L., Perazzio S.F., Azzi J., et al. Remodeling of the immune response with aging: immunosenescence and its potential impact on COVID-19 immune response. Front. Immunol. 2020; 11: 1748.
19. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395 (10234): 1417–1418.
20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–1034.
21. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur. Heart J. 2012; 33 (7): 829–837.
22. Levi M., Thachil J., Iba T., et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020; 7 (6): 438–440.
23. Fanshawe J., Sargent B., Badenoch J., Saini A. Cognitive domains affected post-COVID-19; a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2025; 32 (1): e16181.
24. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (2): 120–128.
25. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. Circ. Res. 2020; 126 (10): 1456–1474.
26. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin. Immunopathol. 2017; 39 (5): 529–539.
27. Perrottelli A., Sansone N., Giordano G.M., et al. Cognitive impairment after post-acute COVID-19 infection: a systematic review of the literature. J. Pers. Med. 2022; 12 (12): 2070.
28. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. Mol. Neurodegener. 2021; 16 (1): 48.
29. Liu Y.H., Chen Y., Wang Q.H., et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2022; 79 (5): 509–517.
30. Merla L., Montesi M.C., Ticali J., et al. COVID-19 accelerated cognitive decline in elderly patients with pre-existing dementia followed up in an outpatient memory care facility. J. Clin. Med. 2023; 12 (5): 1845.
31. Mowla A., Ghaedsharaf M., Pani A. Psychopathology in elderly COVID-19 survivors and controls. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2022; 35 (3): 467–471.
32. Mazza M., De Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. Brain Behav. Immun. 2020; 89: 594–600.
33. Bobes-Bascarán T., Sáiz P.A., Velasco A., et al. Early psychological correlates associated with COVID-19 in a Spanish older adult sample. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2020; 28 (12): 1287–1298.
34. Robb C.E., de Jager C.A., Ahmadi-Abhari S., et al. Associations of social isolation with anxiety and depression during the early COVID-19 pandemic: a survey of older adults in London, UK. Front. Psychiatry. 2020; 11: 591120.
35. Kitani-Morii F., Kasai T., Horiguchi G., et al. Risk factors for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease during COVID-19 pandemic in Japan. PLoS One. 2021; 16 (1): e0245864.
36. Иванова Н.В., Коваленко Н.Н., Никитенко О.В., Фролова К.Р. Постковидный синдром у пациентов пожилого и старческого возраста. Здоровье нации в XXI веке. 2022; 3: 53–58.

Post-COVID Syndrome in Elderly Patients: Risk Factors and Clinical Manifestations

A.M. Gasanova[1], M.A. Akhmetyanov[1, 2], O.A. Kicherova, PhD[1], M.V. Deeva[3], L.I. Reikhert, PhD, Prof.[1]

[1] *Tyumen State Medical University*
[2] *Tyumen Cardiology Research Center*
[3] *Neftyanik Medical and Sanitary Unit*

Contact person: Marsel A. Akhmetyanov, ahmet.marsel@gmail.com

Post-COVID syndrome (PCS) is a multisystem condition. Its prevalence among elderly patients is 30–80%. PCS is associated with immune dysregulation, comorbid pathology, female sex, obesity, and severe acute phase of COVID-19. Key pathogenetic mechanisms include chronic inflammation and cytokine imbalance. The clinical picture is characterized by a predominance of cognitive impairments, psychoemotional disorders, and somatic symptoms. In patients with initial dementia, there is an acceleration of neurodegenerative processes. The relationship between age and the incidence of PCS has been revealed.

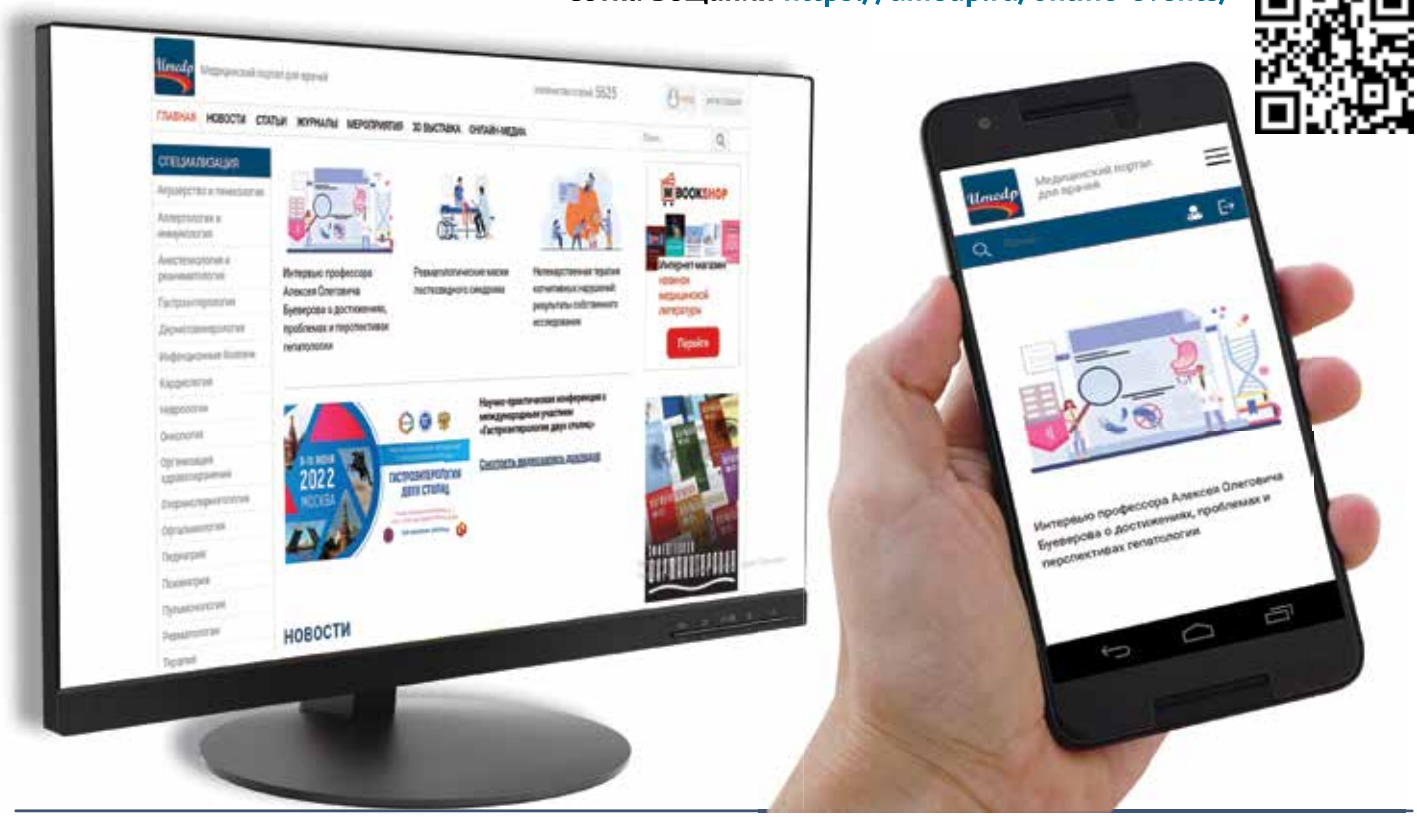
Keywords: *post-COVID syndrome, elderly patients, risk factors, clinical manifestations, chronic inflammation, cognitive impairment*

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания https://umedp.ru/online-events/



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.youtube.com/umedpportal
https://ok.ru/group/68846800994349

Реклама

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}



NOP2030.RU

СОБИРАЕМ

ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ

АНАЛИЗИРУЕМ

Реклама

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация

Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

news@nop2030.ru

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар

Агентство «Медфорум» ведет трансляции на https://umedp.ru/online-events/ из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества

Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы

Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону

Собственная оборудованная видеостудия в Москве

Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников

Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире

Учет подключений к просмотру и итоговая статистика

Запись видео публикуется на https://umedp.ru/ – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама
Umedp
МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

Диалог с экспертом

1000+ онлайн-участников

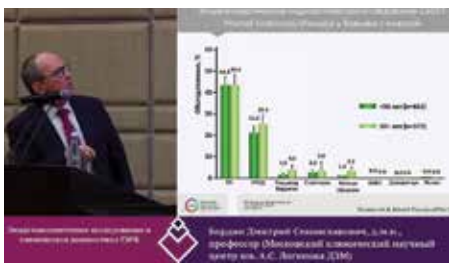
Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)

700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу







Технический организатор ООО «Медфорум», телефон (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

МЕДФОРУМ

нимесулид

Нимесил®

таблетки шипучие



- **Первый на российском рынке нимесулид в форме шипучих таблеток[1,2]**
- **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие[3]**
- **По 100 мг нимесулида 2 раза в сутки после еды[4]**
- **Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил 15 дней[4]**

1. https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=b5TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1,2,3,4,5,6,7,8&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&token=27b9aeb1-b476-461a-8ae6-c80cff8d926e (дата последнего обращения 08.09.2025) **2.** По данным AlphaRM MAT/07/2025 (данные актуальны на 08.09.2025). **3.** Rainsford, K D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide." Inflammopharmacology vol. 14,3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. **4.** Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® таблетки шипучие.

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, таблетки шипучие от 16.05.2025

Показания к применению: препарат Нимесил® показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет. Терапия острой боли: посттравматической и постоперационной, сопровождающейся воспалением; при воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как дорсопатии, сопровождающихся болевым синдромом различной локализации (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы позвоночника); при болевом синдроме в нижней части спины и/или области поясницы; при болевом синдроме, связанном с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе тендинитами, бурситами; при ушибах, растяжениях связок и вывихах суставов; при боли во время менструаций; при зубной боли. Симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом (препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет). Нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду и/или к любому из вспомогательных веществ; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа, околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, с другими НПВП); хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); прогрессирующее заболевание почек; подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность, активное заболевание печени; алкоголизм; наркотическая зависимость; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы.** Способ применения: внутрь. Таблетку растворить в стакане воды комнатной температуры (образуется суспензия белого или бледно-желтого цвета), полученную суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Приготовленный раствор хранению не подлежит. Режим дозирования: взрослым назначают по 100 мг нимесулида 2 раза в сутки после еды. Пациенты пожилого возраста: снижать суточную дозу нет необходимости. Применение препарата Нимесил® у детей в возрасте от 0 до 12 лет противопоказано. Режим дозирования у подростков от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 200 мг. Следует назначать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом лечения. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com. RU_NIM-01-2025-v1-print Одобрено 09.09.2025.

Реклама

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: +7 (495) 785 -01-00, факс: +7 (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, **используя QR-код**